

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN (Print) 2308-1155  
ISSN (Online) 2308-1163  
ISSN (Eng-online) 2542-2308

# Анализ риска здоровью

Health Risk  
Analysis



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

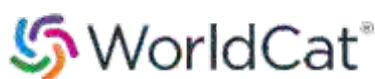
2022 / № 1

**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 – М.М. Цинкер,  
А.В. Алексеева  
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 30.03.2022.

Формат 90×60/8.

Усл. печ. л. 24,0.

Заказ № 46/2022.

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**

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. Санкт-Петербург)

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

В.Б. Гурвич – д.м.н. (г. Екатеринбург)

И. Дардынская – д.м.н., проф. (г. Чикаго, США)

М.А. Землянова – д.м.н. (г. Пермь)

У.И. Кенесариев – чл.-корр. АМН Казахстана, д.м.н., проф.  
(г. Алматы, Казахстан)

Т. Кронберг – д.э.н., д.т.н. (г. Руваслахти, Финляндия)

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

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)

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

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

Ж. Рейс – д.м.н., проф. (г. Страсбург, Франция)

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

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

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

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

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

С.И. Сычик – к.м.н., доцент (г. Минск, Белоруссия)

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)

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

П.З. Шур – д.м.н. (г. Пермь)

1

Январь 2022 март



## 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОБРАЗОВАНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОССИИ ПОСВЯЩАЕТСЯ

### СОДЕРЖАНИЕ

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

*Н.В. Зайцева, И.В. Май, С.В. Клейн, Д.А. Кирьянов,  
А.М. Андришунас, Н.Н. Слюсарь, Е.В. Максимова,  
М.Р. Камалтдинов*

К ЗАДАЧЕ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЪЕКТОВ  
НАКОПЛЕННОГО ВРЕДА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ  
НА ЗДОРОВЬЕ ГРАЖДАН И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ  
ИХ ЖИЗНИ

#### ОЦЕНКА РИСКА В ГИГИЕНЕ

*В.М. Боев, Л.В. Зеленина, Л.Х. Кудусова,  
Е.А. Кряжева, Д.О. Зеленин*

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА  
ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО  
С ЗАГРЯЗНЕНИЕМ ДЕПОНИРУЮЩИХ СРЕД  
ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ

*Л.А. Дерябкина, Б.И. Марченко, К.С. Тарасенко*  
ОЦЕНКА КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА, ОБУСЛОВЛЕННОГО  
ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ 3,4-БЕНЗ(А)ПИРЕНА  
В ПОЧВЕ ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА

*С.Ф. Соснина, П.В. Окатенко, М.Э. Сокольников*  
АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ  
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПЕРСОНАЛА  
РАДИАЦИОННО ОПАСНОГО ПРОИЗВОДСТВА  
КАК ПОКАЗАТЕЛИ МОНИТОРИНГА ПОСЛЕДСТВИЙ  
РОДИТЕЛЬСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

*П.З. Шур, Н.В. Зайцева, Д.Н. Лир*  
ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ  
К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ РИСКА  
РЕПРОДУКТИВНОМУ ЗДОРОВЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОГО  
ВРЕДНЫМИ ФАКТОРАМИ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ  
СРЕДЫ И ТРУДОВОГО ПРОЦЕССА

#### ОЦЕНКА РИСКА В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

*С.А. Шевелева, Ю.В. Смотрина, И.Б. Быкова*  
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОНТРОЛЯ  
АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТИ МИКРОБНЫХ  
ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ ПИЩИ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ  
ОЦЕНКИ СВЯЗАННОГО С НЕЙ РИСКА ЗДОРОВЬЮ.  
ЧАСТЬ 1

*Е.Н. Белякова*  
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
И ФАКТОРЫ РИСКА ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА  
ГОЛОВЫ И ШЕИ В РОССИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ  
ВЫБОРОЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

*А.Ю. Ягодина, И.А. Серова, Ю.Н. Маслов, С.В. Коротин*  
К ПРОБЛЕМЕ МИНИМИЗАЦИИ ИНФЕКЦИОННЫХ  
РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ  
(ПО МАТЕРИАЛАМ ФОКУС-ГРУППЫ)

*Е.А. Шашина, Е.В. Белова, О.А. Груздева, А.Ю. Скопин,  
С.В. Андреев, Ю.В. Жернов, А.В. Жукова,  
Т.С. Исютина-Федоткова, В.В. Макарова, О.В. Митрохин*  
ОЦЕНКА БАКТЕРИАЛЬНОЙ ФИЛЬТРАЦИИ И ВОЗДУШНОЙ  
ПРОНИЦАЕМОСТИ МАСОК, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ  
НАСЕЛЕНИЕМ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

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

4 *N.V. Zaitseva, I.V. May, S.V. Kleyn, D.A. Kiryanov,  
A.M. Andrishunas, N.N. Sliusar, E.V. Maksimova,  
M.R. Kamaltdinov*

ON ASSESSING IMPACTS EXERTED BY OBJECTS  
OF ACCUMULATED ENVIRONMENTAL DAMAGE  
ON HUMAN HEALTH AND LIFE EXPECTANCY

#### RISK ASSESSMENT IN HYGIENE

17 *V.M. Boev, L.V. Zelenina, L.H. Kudusova,  
E.A. Kryazheva, D.O. Zelenin*

HYGIENIC ASSESSMENT OF CARCINOGENIC HEALTH  
RISKS ASSOCIATED WITH CONTAMINATION  
OF DEPOSITING MEDIA WITH HEAVY METALS

27 *L.A. Deryabkina, B.I. Marchenko, K.S. Tarasenko*  
ASSESSMENT OF CARCINOGENIC RISK CAUSED  
BY ELEVATED 3,4-BENZ(A)PYRENE CONCENTRA-  
TION IN SOILS IN AN INDUSTRIAL CITY

36 *S.F. Sosnina, P.V. Okatenko, M.E. Sokolnikov*  
ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS IN NEWBORN  
CHILDREN OF PERSONNEL EMPLOYED AT RADIATION-  
HAZARDOUS PRODUCTION AS INDICATORS USED  
IN MONITORING OVER CONSEQUENCES  
OF PARENTAL EXPOSURE TO RADIATION

48 *P.Z. Shur, N.V. Zaitseva, D.N. Lir*  
SUBSTANTIATING METHODOLOGICAL APPROACHES  
TO QUANTIFYING REPRODUCTIVE HEALTH RISKS  
CAUSED BY HARMFUL OCCUPATIONAL  
AND WORK-RELATED FACTORS

#### HEALTH RISK ANALYSIS IN EPIDEMIOLOGY

58 *S.A. Sheveleva, Yu.V. Smotrina, I.B. Bykova*  
CONTEMPORARY ASPECTS IN CONTROL OVER  
RESISTANT TO ANTIBIOTICS MICROBIAL  
CONTAMINANTS OF FOOD, TAKING INTO ACCOUNT  
PECULIARITIES OF RELATED HEALTH RISK  
ASSESSMENT. PART 1

72 *E.N. Belyakova*  
CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE  
AND RISK FACTORS CAUSING HPV-ASSOCIATED  
HEAD AND NECK CANCER IN RUSSIA:  
RESULTS OF A SELECTED STUDY

81 *A. Yagodina, I. Serova, U. Maslov, S. Korotin*  
HOW TO MINIMIZE INFECTIOUS HEALTH RISKS  
FOR ELDERLY PEOPLE  
(BASED ON FOCUS GROUP DATA)

93 *E.A. Shashina, E.V. Belova, O.A. Gruzdeva, A.Y. Skopin,  
S.V. Andreev, Y.V. Zhernov, A.V. Zhukova,  
T.S. Isiutina-Fedotkova, V.V. Makarova, O.V. Mitrokhin*  
ASSESSMENT OF BACTERIAL FILTRATION AND AIR  
PERMEABILITY OF FACE MASKS USED BY PEOPLE  
DURING THE COVID-19 PANDEMIC

## УНИКАЛЬНЫЙ СЛУЧАЙ

*А. Бюге*  
БИЛЬГАРЦИОЗ *SCHISTOSOMA HAEMATOBII* В  
ВО ВРЕМЯ ЗИМОВКИ НА ЗЕМЛЕ АДЕЛИ (ADELIE  
LAND): РИСК ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И ОПЕРАЦИОННЫЕ  
РИСК В АНТАРКТИКЕ

## ОЦЕНКА РИСКА В ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*В.И. Сергеевнин, Л.Г. Кудрявцева, П.В. Лазарьков*  
ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ КАК  
ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ  
ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ  
АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАЦИИ  
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

*И.А. Булатова, Л.Д. Пестренин, Т.П. Шевлюкова,  
А.М. Мифтахова, А.В. Кривцов, И.Л. Гуляева*  
К ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ  
НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ  
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФАКТОРОВ TNF- $\alpha$ , IL-6, VEGF  
И ПОЛИМОРФИЗМОВ ИХ ГЕНОВ

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

*М.А. Землянова, Н.В. Зайцева, Ю.В. Кольдибекова,  
А.Н. Пережогин, М.С. Степанков, Н.И. Булатова*  
ВЫЯВЛЕНИЕ ОМИК-МАРКЕРОВ НЕГАТИВНЫХ  
ЭФФЕКТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АЭРОГЕННЫМ  
КОМБИНИРОВАННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СОЕДИНЕНИЙ  
АЛЮМИНИЯ И ФТОРА

*О.В. Долгих, Д.Г. Дианова*  
ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ  
ГАПТЕННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ФЕНОЛУ У ДЕТЕЙ

*Е.В. Боклаженко, Г.М. Бодиевкова*  
ДИСБАЛАНС СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ И ЦИТОКИНО-  
ВОВО ПРОФИЛЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ВИБ-  
РАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

*Т.В. Блинова, И.А. Умнягина, Л.А. Страхова,  
В.В. Трошин, С.А. Колесов*  
НЕОПТЕРИН КАК БИОМАРКЕР РИСКА РАЗВИТИЯ  
БРОНХОЛЕГочНОЙ ПАТОЛОГИИ У РАБОТАЮЩИХ  
В КОНТАКТЕ С ПРОМЫШЛЕННЫМИ АЭРОЗОЛЯМИ

## АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

*Б.А. Ревич*  
ПЛАНИРОВАНИЕ ГОРОДСКИХ ТЕРРИТОРИЙ  
И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

*Л.В. Репин, Р.Р. Ахматдинов, А.М. Библин, В.С. Репин*  
О ГАРМОНИЗАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАДИАЦИОННОГО  
РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И РИСКА ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ  
ИНЫХ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ  
ЧИСЛА ПОТЕРЯННЫХ ЛЕТ ЗДОРОВОЙ ЖИЗНИ

## ОТЗЫВЫ И РЕЦЕНЗИИ

*Б.А. Ревич*  
О КНИГЕ В. КАПЦОВА И В.Н. ДЕЙНЕГО  
«ЭВОЛЮЦИЯ ИСКУССТВЕННОГО ОСВЕЩЕНИЯ:  
ВЗГЛЯД ГИГИЕНИСТА» (М.: РАН, 2021)

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

## UNIQUE CASE STUDY

*A. Buguet*  
101 *SCHISTOSOMA HAEMATOBII* BILHARZIASIS  
DURING OVERWINTERING IN ADELIE LAND:  
HEALTH AND OPERATIONAL RISK IN ANTARCTICA

## RISK ASSESSMENT IN PUBLIC HEALTHCARE

*V.I. Sergeevnin, L.G. Kudryavtseva, P.V. Lazarkov*  
106 ARTIFICIAL VENTILATION AS A RISK FACTOR  
CAUSING HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA (HAP)  
IN PATIENTS TREATED IN THE INTENSIVE CARE  
UNIT OF A CARDIAC SURGERY HOSPITAL

*I.A. Bulatova, L.D. Pestrenin, T.P. Shevlyukova,  
A.M. Miftakhova, A.V. Krivtsov, I.L. Gulyaeva*  
114 ON ASSESSING RISKS OF DEVELOPING AND  
PROGRESSING NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER  
DISEASE USING TNF-A, IL6, AND VEGF FACTORS  
AND POLYMORPHISMS OF THEIR GENES

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

*M.A. Zemlyanova, N.V. Zaitseva, Yu.V. Koldibekova,  
A.N. Perezhogin, M.S. Stepankov, N.I. Bulatova*  
123 ON DETECTING OMIC-MARKERS OF NEGATIVE  
EFFECTS ASSOCIATED WITH COMBINED  
AEROGENIC EXPOSURE TO ALUMINUM  
AND FLUORIDE COMPOUNDS

*O.V. Dolgikh, D.G. Dianova*  
133 PECULIARITIES DETECTED IN FORMATION OF SPECIFIC  
HAPTEN SENSITIZATION TO PHENOL IN CHILDREN

*E.V. Boklazhenko, G.M. Bodienkova*  
140 IMBALANCE IN LYMPHOCYTE COMPOSITION AND  
CYTOKINE PROFILE AS A RISK FACTOR OF VIBRA-  
TION DISEASE

*T.V. Blinova, I.A. Umnyagina, V.V. Troshin,  
L.A. Strakhova, S.A. Kolesov*  
146 NEOPTERIN AS A BIOMARKER SHOWING RISKS OF  
DEVELOPING PATHOLOGY IN BRONCHI AND LUNGS  
AMONG WORKERS WHO HAVE OCCUPATIONAL  
CONTACTS WITH INDUSTRIAL AEROSOLS

## ANALYTICAL REVIEWS

*B.A. Revich*  
157 URBAN PLANNING AND PUBLIC HEALTH:  
ANALYTICAL REVIEW

*L.V. Repin, R.R. Akhmatdinov, A.M. Biblin, V.S. Repin*  
170 ON HARMONIZATION OF HEALTH RISK INDICATORS  
CAUSED BY IONIZING RADIATION EXPOSURE AND  
OTHER HARMFUL FACTORS BASED ON DALY  
ESTIMATES

## COMMENTS AND REVIEWS

*B.A. Revich*  
184 THE MONOGRAPH "EVOLUTION OF ARTIFICIAL  
LIGHTING: A HYGIENIST'S OPINION" BY V. KAPTSOV  
AND V.N. DEINEGO: AN OUTLINE

**186 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 614.4

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.01

Читать  
онлайн



Научная статья

## К ЗАДАЧЕ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЪЕКТОВ НАКОПЛЕННОГО ВРЕДА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ НА ЗДОРОВЬЕ ГРАЖДАН И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИХ ЖИЗНИ

**Н.В. Зайцева<sup>1</sup>, И.В. Май<sup>1</sup>, С.В. Клейн<sup>1</sup>, Д.А. Кирьянов<sup>1</sup>, А.М. Андришунас<sup>1</sup>,  
Н.Н. Слюсарь<sup>2</sup>, Е.В. Максимова<sup>1</sup>, М.Р. Камалтдинов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 6140045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

<sup>2</sup>Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия, 614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29

*Актуальность исследования определена наличием на территории Российской Федерации значительного числа объектов накопленного вреда окружающей среде (НВОС) и законодательным закреплением задач ликвидации таких объектов. В соответствии с федеральным проектом «Генеральная уборка» разработаны методические подходы к оценке воздействия объектов НВОС на здоровье граждан и продолжительность их жизни. Цель методики – выделение объектов, подлежащих первоочередной ликвидации.*

*В качестве базового метода выбрана теория нечетких множеств. Для каждого типа объектов НВОС разработан унифицированный комплекс показателей (40 и более), отражающий степень опасности объекта для здоровья населения. Показатели объединены в несколько условных групп: общая характеристика; климатические, пространственные характеристики; геологические и гидрологические показатели территории; показатели качества объектов среды обитания в зоне влияния объекта. Использовали шкалы, градуирующие уровень опасности для здоровья с учетом весовых вкладов отдельных показателей и группы в целом в совокупный риск нарушения здоровья населения в зоне влияния объекта НВОС. Оценку воздействия выполняли с учетом видов и тяжести потенциальных нарушений функций критических органов и систем человека при воздействии загрязнения.*

*Предложен алгоритм и методы расчета риска негативного воздействия. Шкала диапазонов риска (от 0 до 1) предполагает выделение уровней «низкий», «умеренный», «средний», «высокий», «очень высокий риск». Объекту НВОС присваивается категория, соответствующая максимальному значению функции принадлежности.*

*В отношении объектов «высокого» и «очень высокого риска» предполагается выполнение углубленной оценки воздействия с проведением специальных медико-биологических исследований.*

© Зайцева Н.В., Май И.В., Клейн С.В., Кирьянов Д.А., Андришунас А.М., Слюсарь Н.Н., Максимова Е.В., Камалтдинов М.Р., 2022

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

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

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

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

**Андришунас Алена Мухаматовна** – младший научный сотрудник отдела системных методов санитарно-гигиенического анализа и мониторинга (e-mail: ama@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0072-5787>).

**Слюсарь Наталья Николаевна** – доктор технических наук, доцент, профессор кафедры «Охрана окружающей среды» (e-mail: nnslyusar@gmail.com; тел.: 8 (342) 239-14-82; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-6907>).

**Максимова Екатерина Вадимовна** – младший научный сотрудник отдела системных методов санитарно-гигиенического анализа и мониторинга (e-mail: maksimova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5714-9955>).

**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: <https://orcid.org/0000-0003-0969-9252>).

*Апробация методики показала адекватность выбранных подходов и важность сбора полных и актуальных исходных данных о качестве среды обитания в зонах влияния объектов НВОС.*

*В 2022 г. порядка 192 объектов должны пройти экспресс-оценку силами специалистов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. По итогам работ все объекты НВОС подлежат ранжированию с определением тех, которые формируют наибольшие риски для здоровья населения, подлежат первоочередной ликвидации и проведению полной углубленной оценки.*

**Ключевые слова:** федеральный проект «Генеральная уборка», объекты накопленного вреда окружающей среде, здоровье населения, оценка воздействия, алгоритм и методика.

Длительная, разнообразная, не всегда экологически безопасная деятельность человека имела следствием образование и размещение на природных и высокоурбанизированных территориях значительного числа неиспользуемых, но загрязняющих окружающую среду объектов. Это места бесхозного складирования отходов, заброшенные здания, сооружения, невостребованные агрохимикаты, удобрения, полупродукты, неутилизованная тара и т.п. [1–3]. Проблема затрагивает практически все развитые страны, каждая из которых формирует собственную систему правовых и организационных решений [4, 5]. К основным принципам, которым следуют государства, накопившие опыт ликвидации прошлого экологического вреда (Дания<sup>1</sup>, Нидерланды<sup>2</sup>, Великобритания<sup>3</sup> и др.<sup>4</sup>), можно отнести:

- привлечение виновников возникновения объектов накопленного экологического ущерба к финансированию мероприятий по их ликвидации; признание обязательств государства в случаях, когда виновник не найден, не платежеспособен или истек срок давности действия закона;

- возложение основной ответственности по выявлению и ликвидации таких объектов на региональные власти, при этом последние имеют право принимать свои нормативные правовые акты в этой сфере, учитывающие специфику их территорий;

- приоритет рекультивации тех территорий, влияние которых на состояние окружающей среды и здоровье людей вызывает наибольшие опасения;

прочие объекты могут оставаться законсервированными на длительный период;

- обязательность исследования территории на предмет наличия опасных веществ при смене функционального назначения участка и его правового статуса;

- создание и ведение общедоступных информационных ресурсов (сайты, реестры, кадастры и др.), содержащих исчерпывающие данные о состоянии территории.

В Российской Федерации юридические понятия «накопленный вред окружающей среде» и «объект накопленного вреда окружающей среде» были впервые введены Федеральным законом от 3 июля 2016 г. № 254-ФЗ<sup>5</sup>. К объектам накопленного вреда были отнесены «территории и акватории, на которых выявлен вред окружающей среде, возникший в результате прошлой экономической и иной деятельности, обязанности по устранению которого не были выполнены либо были выполнены не в полном объеме». В Федеральном законе «Об охране окружающей среды»<sup>6</sup> появилась глава (XIV.1), регламентирующая вопросы выявления, оценки, учета и ликвидации накопленного вреда окружающей среде (НВОС).

Закон предусматривает категорирование объектов накопленного вреда окружающей среде для определения из них приоритетных «в целях обоснования очередности проведения работ по ликвидации накопленного вреда окружающей среде и принятия неотложных мер» (п. 6 ст. 80.1 Федерального зако-

<sup>1</sup> Environmental Liability Directive Guidelines [Электронный ресурс] // Environmental Protection Agency, Agency for Spatial and Environmental Planning. – 2012. – URL: [https://ec.europa.eu/environment/legal/liability/pdf/eld\\_guidance/denmark.pdf](https://ec.europa.eu/environment/legal/liability/pdf/eld_guidance/denmark.pdf) (дата обращения: 31.12.2021).

<sup>2</sup> Guidelines for Part 17.2 of the Dutch Environmental Management Act: measures in the event of environmental damage or its imminent threat [Электронный ресурс]. – The Netherlands, 2008. – URL: [https://ec.europa.eu/environment/legal/liability/pdf/eld\\_guidance/netherlands.pdf](https://ec.europa.eu/environment/legal/liability/pdf/eld_guidance/netherlands.pdf) (дата обращения: 31.12.2021).

<sup>3</sup> The Environmental Damage (Prevention and Remediation) Regulations 2009. Guidance for England and Wales [Электронный ресурс] // Department for Environment, Food and Rural Affairs (Defra). – 2009. – URL: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20130402151656/http://archive.defra.gov.uk/environment/policy/liability/pdf/indepth-guide-regs09.pdf> (дата обращения: 31.12.2021).

<sup>4</sup> The Environmental Liability (Prevention and Remediation) Regulations (Northern Ireland) 2009 [Электронный ресурс] // Department of Environment for Northern Ireland (DOENI). – 2009. – URL: <https://www.legislation.gov.uk/nisr/2009/252/regulation/1/made> (дата обращения: 31.12.2021).

<sup>5</sup> О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации: Федеральный закон от 3 июля 2016 г. № 254-ФЗ [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_200513/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_200513/) (дата обращения: 24.01.2022).

<sup>6</sup> Об охране окружающей среды: Федеральный закон от 10.01.2002 № 7-ФЗ (последняя редакция) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_34823/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34823/) (дата обращения: 24.01.2022).



на № 7-ФЗ). Из семи отдельных показателей, которые определяют категорию объекта, напрямую воздействие на население должны характеризовать два: «количество населения, проживающего на территории, окружающая среда на которой испытывает негативное воздействие вследствие расположения объекта накопленного вреда окружающей среде» и «количество населения, проживающего на территории, окружающая среда на которой находится под угрозой негативного воздействия... объекта накопленного вреда окружающей среде». К сожалению, четких критериев «территории под воздействием объектов НВОС» или «территории под угрозой воздействия» на текущий момент не содержит ни один нормативный или методический документ, включая Приказ Минприроды от 04.08.2017 г. № 435 «Критерии категорирования объектов, накопленный вред окружающей среде на которых подлежит ликвидации в первоочередном порядке»<sup>7</sup>. Соответственно, крайне сложно объективно оценить численность населения под непосредственным воздействием или под угрозой воздействия объекта. Сложно оценить характер и интенсивность воздействия.

Вместе с тем такая объективная оценка более чем актуальна. Большинство объектов НВОС расположено в непосредственной близости к поселениям (городам, поселкам городского типа, деревням), поскольку они были изначально приближены либо к местам приложения труда (места складирования промышленных отходов, заброшенные бесхозные производственные площадки, здания и сооружения и пр.), либо к местам постоянного проживания (свалки и полигоны коммунальных отходов). Объекты нередко характеризуются факторами химической, биологической, радиационной опасности для здоровья населения и могут формировать медико-экологические потери, которые не учитываются экологическими критериями [6–8].

Федеральный проект «Генеральная уборка» предусматривает разработку методических рекомендаций по оценке риска воздействия объектов накопленного вреда окружающей среде на здоровье граждан и продолжительность их жизни<sup>8</sup>. Назначение документа – формирование инструментария для выделения тех объектов, которые могут оказать наибольшее негативное воздействие на здоровье населения. Документ, не отменяя экологических

критериев, позволяет учесть не менее важные аспекты воздействия объектов накопленного вреда окружающей среде – воздействие на здоровье граждан и продолжительность их жизни.

**Цель исследования** – разработка и апробация методических подходов, предусмотренных федеральным проектом и обеспечивающих оценку влияния объектов накопленного вреда окружающей среде на здоровье населения и продолжительность жизни граждан.

**Материалы и методы.** При разработке подходов был учтен опыт исследования загрязненных, захламленных и иных территорий и объектов, которые отнесены к «объектам накопленного вреда». Принято во внимание, что многие исследователи, описывая угрозы и опасности объектов накопленного вреда, отмечают необходимость учета и исследования всего спектра химического загрязнения атмосферного воздуха [9, 10], химической и микробной контаминации почв [11–14], поверхностных водных объектов [15–17]. В ряде работ подчеркивают значимость фильтрационных параметров грунтов по почвенному профилю для корректной прогнозно-аналитической оценки распространения загрязнения за пределы мест накопления и длительного хранения жидких и полужидких отходов, в том числе шламонакопителей [18, 19]. В последние годы поднимаются и обсуждаются вопросы угроз и опасностей объектов накопленного вреда в Арктической зоне [20–22]. Сохраняют актуальность аспекты радиационной безопасности объектов накопленного вреда [23–25] и т.п.

Как следствие, при разработке методики предусматривали максимально полный перечень показателей, которые могли бы характеризовать влияние объекта на качество среды обитания человека и его здоровье.

В качестве адекватной методической основы оценки воздействия НВОС на здоровье и продолжительность жизни населения была выбрана теория нечетких множеств (нечеткой логики) [26]. Общее описание методов нечеткой логики изложено в стандарте<sup>9</sup>, разработанном с учетом международных подходов к менеджменту риска, технологиям оценки риска. Основанием для выбора метода являлось то, что нечеткое моделирование множеств позволяет включать в анализ как количественные, так и качественные переменные, оперирует нечеткими входными

<sup>7</sup> Об утверждении критериев и срока категорирования объектов, накопленный вред окружающей среде на которых подлежит ликвидации в первоочередном порядке: Приказ Министерства природных ресурсов и экологии Российской Федерации от 4 августа 2017 года № 435 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/456089663> (дата обращения: 24.01.2022).

<sup>8</sup> Паспорт федерального проекта «Генеральная уборка» [Электронный ресурс] // Правительство России. – URL: <http://static.government.ru/media/files/DoFhF6zbaji5mAKgkefAjTssLoyUOyS.pdf> (дата обращения: 08.02.2022).

<sup>9</sup> ГОСТ Р 58771-2019. Менеджмент риска. Технологии оценки риска / утв. и введ. в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 17 декабря 2019 г. № 1405-ст [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200170253> (дата обращения: 08.02.2022).



данными с возможностью быстрого моделирования (в том числе сценарного) сложных динамических ситуаций и проведения сравнительных оценок с заданной степенью точности [27, 28].

Для оценки степени влияния каждого показателя на здоровье населения использовали шкалы, градирующие уровень опасности для здоровья с учетом весовых вкладов отдельных показателей и группы в целом (компонентные риски показателей и группы в целом) в совокупный риск нарушения здоровья и сокращения продолжительности жизни населения, постоянно проживающего в зоне влияния объекта НВОС.

Оценку воздействия выполняли с учетом видов и тяжести потенциальных нарушений функций критических органов и систем человека при воздействии загрязнения, формируемого конкретным объектом НВОС. Критические органы и системы принимали в соответствии с данными методических документов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в установленном порядке<sup>10</sup>. Тяжесть нарушения здоровья принимали с учетом данных ВОЗ и иных релевантных источников [29].

При разработке методики учитывали, что в соответствии с Федеральным законом объекты НВОС населения подразделяются на следующие крупные группы (типы):

- территории, на которых выявлен НВОС;
- акватории, на которых выявлен НВОС;
- объекты капитального строительства, являющиеся источником НВОС;
- объекты размещения отходов.

Для более корректной оценки воздействия объекты размещения отходов дифференцировали с выделением объектов размещения твердых и жидких отходов.

Методические подходы предусматривают двухэтапную оценку воздействия объектов накопленного вреда окружающей среде на здоровье граждан и продолжительность их жизни:

- экспресс-оценку, предполагающую оценку воздействия на население по документальным материалам, результатам разовых и / или выборочных данных измерений качества среды обитания, данным медицинской статистики общего характера;
- полную оценку, предполагающую направленные исследования состояния здоровья населения под воздействием объекта НВОС с учетом специфики влияния объекта.

Экспресс-оценка рассматривалась как процедура получения расчетных сравнительных характеристик объектов разного типа, мощности, продолжительности существования и степени воздействия на среду обитания и здоровье населения, а также

ранжирование объектов НВОС по степени потенциального воздействия на здоровье граждан и продолжительность их жизни для определения объектов, подлежащих ликвидации в приоритетном порядке.

Полная оценка предполагала верификацию рассчитанных при экспресс-оценке уровней негативного воздействия, формирование доказательных данных о реальном уровне медико-демографических потерь за период существования объекта НВОС и оценку в постпроектный период (после ликвидации объекта накопленного вреда) фактического, в том числе экономического, эффекта от ликвидации объекта.

С целью выделения приоритетов по критериям воздействия на население предложен алгоритм, предусматривающий следующие шаги:

- максимально полный сбор данных об объекте НВОС;
- экспресс-оценка воздействия объекта НВОС на здоровье граждан и продолжительность их жизни, расчет величины, характеризующей риск негативных последствий;
- ранжирование объектов по уровням риска негативного воздействия;
- выделение объектов, относимых к категориям очень высокого и высокого риска воздействия на здоровье населения.

**Результаты и их обсуждение.** Для каждого типа объектов НВОС разработан унифицированный комплекс показателей (40 и более), отражающий особенности влияния НВОС на объекты среды обитания и степень опасности для здоровья населения.

Показатели объединены в несколько условных групп:

- общая характеристика объекта НВОС (время существования объекта НВОС, занимаемая площадь, объем / масса накопленных отходов или число брошенных бесхозных объектов капитального строительства, наличие собственника объекта, размещение объекта в зоне вечной мерзлоты, степень захламления территории и т.п.);
- климатические характеристики территории размещения объекта НВОС (тип климата, повторяемость ветра в направлении жилой застройки, уровень выпадения осадков и т.п.);
- пространственные характеристики объекта НВОС относительно мест пользования населением (расстояние до ближайшего населенного пункта, численность населения, постоянно проживающего в зоне влияния НВОС, наличие санитарно-защитной зоны, расстояние до ближайшего пункта водопользования, размещение относительно зон санитарной охраны источников питьевого водоснабжения и т.п.);
- геологические и гидрологические показатели территории (типы подстилающих грунтов, глубина залегания грунтовых вод, наличие гидроизо-

<sup>10</sup> Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

ляционного экрана, наличие обваловок, отводных каналов и пр.);

– показатели качества объектов среды обитания в зоне влияния НВОС (химические, микробиологические, радиационные показатели качества атмосферного воздуха, природных и питьевых вод, почв, сельскохозяйственных продуктов питания, выращиваемых в зоне влияния объекта НВОС). К этой же группе показателей отнесено наличие жалоб населения на качество объектов среды обитания в зоне влияния объектов НВОС.

Негативное воздействие объектов НВОС на здоровье населения оценивается по единому алгоритму с учетом всего комплекса потенциальных угроз и опасностей, характерных для объекта. В результате генерируются унифицированные показатели риска негативного воздействия объекта на здоровье и продолжительность жизни граждан, обеспечивающие сравнимость объектов НВОС между собой и возможность относить объект к определенной категории риска негативного воздействия:

- пренебрежимо малый риск воздействия;
- низкий риск;
- средний риск;
- высокий риск;
- очень высокий риск.

Принято, что в отношении объектов, отнесенных по результатам первого этапа оценки воздействия (экспресс-оценки) к категориям очень высокого или высокого риска, целесообразным является проведение полной оценки воздействия с анализом фак-

тического состояния здоровья населения и формированием доказательной базы реализации рисков здоровью.

При экспресс-оценке воздействия объектов НВОС на здоровье и продолжительность жизни учитываются данные о параметрах собственно объекта НВОС, данные о качестве среды обитания в зоне влияния объекта, данные медицинской статистики о состоянии здоровья населения, постоянно проживающего в зоне влияния объекта НВОС. Каждый учитываемый параметр оценивается интервальными значениями (интервалами) и соотносится с конкретным диапазоном заданной шкалы риска (пренебрежимо малый, низкий, средний, высокий, очень высокий).

Предложено рассматривать зону влияния объекта накопленного вреда на здоровье населения как территорию (акваторию), описываемую условной границей, расположенной на расстоянии не менее двукратного размера санитарно-защитной зоны объекта или на расстоянии до 1 км ниже по течению водотока от границы земельного участка, на котором расположен объект. Объекты капитального строительства, для которых санитарной классификацией не установлены размеры санзон, приравниваются к пятому классу опасности. Зона влияния оценивается в 100 м от границ земельного участка, на котором данный объект расположен.

В табл. 1 в качестве примера приведен фрагмент исходной матрицы для оценки риска объекта накопленного вреда из группы «Твердые отходы».

Таблица 1

Фрагмент перечня показателей опасности объектов размещения отходов (твердые химические отходы), являющихся источником накопленного вреда окружающей среде, с критериями диапазонов опасности

Показатель шкалы	Единица измерения	Категория опасности объекта НВОС				
		пренебрежимо малая	низкая	средняя	высокая	очень высокая
Общая характеристика объекта НВОС						
Период существования объекта	лет	[0; 2]; [40; +∞]	(40; 30]	(30; 20]	(20; 10]	(10; 2]
Масса отходов / объем отходов	тыс. т	[0; 50]	(50; 250]	(250; 500]	(500; 1000]	(1000; +∞)
Площадь, занятая объектом	га	[0; 0,1]	(0,1; 1]	(1; 100]	(100; 500]	(500; +∞)
Доля отходов 1–3-го классов	%	(0; 10]	(10; 25]	(25; 40]	(40; 50]	(50; +∞)
Доля биоразлагаемой фракции	%	[0; 10]	(10; 30]	(30; 60]	(60; 80]	(80; 100]
Наличие канцерогенных, эмбриотоксичных веществ	–	Нет	Нет	Да	Да	Да
Наличие медицинских необработанных отходов	–	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Класс опасности отходов	–	[5]	[4; 5]	[3; 5]	[2; 5]	[1; 5]
Климатические характеристики территории размещения объекта НВОС						
Размещение в зоне вечной мерзлоты	–	Нет	Нет	Нет	Да	Да
Климатическая зона	зона	Умеренная	Умеренная	Умеренная	Субтропическая	Арктическая, субарктическая
Уровень выпадения осадков	мм/г.	[0; 800]	(800; 1000]	(1000; 1500]	(1500; 2000]	(2000; +∞)
Частота повторяемости ветра в направлении жилой застройки	%	[0; 5]	(5; 10]	(10; 20]	(20; 40]	(40; +∞)
Вероятность и масштабы чрезвычайных ситуаций	–	Нет	Нет	Нет	Да	Да
Расположение в зоне опасных природных явлений	–	Нет	Нет	Нет	Да	Да

Показатель шкалы	Единица измерения	Категория опасности объекта НВОС				
		пренебрежимо малая	низкая	средняя	высокая	очень высокая
Пространственные характеристики объекта НВОС относительно мест пользования населением						
Расстояние до ближайшего поселения	м	(2000; +∞)	(1000; 2000]	(500; 1000]	[500; 0)	0
Численность населения в ближайшем поселении	тыс. чел.	[0; 1]	(1; 5]	(5; 50]	(50; 100]	(100; +∞)
Расстояние до ближайшего водного объекта	м	(1000; +∞)	[1000; 800]	(800; 500]	(500; 300]	[0; 300]
Расположение относительно зон санитарной охраны (ЗСО) источника питьевого водоснабжения	—	За пределами ЗСО	За пределами ЗСО	В третьем поясе ЗСО	Во втором поясе ЗСО	В первом поясе ЗСО
Расстояние от объекта до рекреационной / курортной зоны	м	(1500; +∞)	(1500; 1000]	(1000; 700]	(700; 300]	(300; −∞) / (300; в черте зоны)
Расстояние до границ земель сельскохоз. назначения	м	(1000; +∞)	(500; 1000]	(300; 500]	[300; 0)	[0]
Заболеваемости населения в поселении относительно регионального уровня	раз	[1]	(1; 1,2]	(1,2; 1,5]	(1,5; 2]	(2; +∞)
Численность населения в зоне потенциального аварийного загрязнения	тыс. чел.	[0; 1]	(1; 10]	(10; 40]	(40; 75]	(75; +∞)
Геологические и гидрологические показатели территории						
Коэффициент фильтрации подстилающих грунтов	м/с	1,0·10 <sup>−9</sup>	1,0·10 <sup>−8</sup>	1,0·10 <sup>−7</sup>	1,0·10 <sup>−6</sup>	1,0·10 <sup>−5</sup>
Глубина залегания грунтовых вод	м	[5; +∞)	[4]	[3]	[1; 2]	[0; 1]
Показатели качества объектов среды обитания						
Качество атмосферного воздуха в зоне объектов НВОС* (по отдельным показателям)	доли ПДК, ОБУВ	[0; 0,5ПДК]	(0,5ПДК; 1ПДК]	(1ПДК; 2ПДК]	(2ПДК; 5ПДК]	(5ПДК; +∞)
Наличие жалоб населения на качество атмосферного воздуха	ед./год	[0]	[0]	[1; 5]	(5; 10)	(10; +∞)
Показатель качества питьевой воды в ближайших поселениях	ед. измерения	[0; BOR1]**	(BOR1; BOR2]	(BOR2; BOR3]	(BOR3; BOR4]	(BOR4; +∞)
Наличие жалоб населения на качество питьевой воды	ед./год	[0]	[0]	[1; 5]	(5; 10)	(10; +∞)
Показатель качества почвы	ед. измерения	[0; BOR1]**	(BOR1; BOR2]	(BOR2; BOR3]	(BOR3; BOR4]	(BOR4; +∞)
Показатель качества пищевых продуктов, выращенных в зоне объектов НВОС	ед. измерения	[0; BOR1]**	(BOR1; BOR2]	(BOR2; BOR3]	(BOR3; BOR4]	(BOR4; +∞)

Примечания: \*Перечень показателей не ограничен и определяется исключительно спецификой объекта и его влиянием на среду обитания; \*\* – BOR1, BOR2, BOR3, BOR4 – верхние значения диапазонов показателей качества объектов среды обитания в соответствии с их принадлежностью к пяти категориям риска здоровью соответственно.

Как видно из приведенных данных, для количественных показателей область значений делится на диапазоны с нечеткими границами, при этом количество диапазонов соответствует количеству категорий опасности. Использование нечетких множеств предполагает пересечение соседних диапазонов на 20 %.

Каждый диапазон значений количественного показателя представляет собой трапециевидное нечеткое число с функцией принадлежности к определенной категории риска, которое задается четверкой чисел  $(a_1, a_2, a_3, a_4)$ . В общем виде функция принадлежности значения показателя задается формулой (1):

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

Например, значение показателя  $x = 0,23$ . Рассмотрим промежуток  $[0,2; 0,4]$ , тогда нечеткое число, соответствующее этому отрезку, равно  $(0,16, 0,24, 0,32, 0,48)$ , где  $a_1 = 0,2 \cdot 0,80 = 0,16$ ,  $a_2 = 0,2 \cdot 1,2 = 0,24$ ,

$a_3 = 0,4 \cdot 0,8 = 0,32$ ,  $a_4 = 0,4 \cdot 1,2 = 0,48$  (границы промежутка «размыли» на 20 %). Так как  $a_1 < 0,23 < a_2$ , то значение функции принадлежности для значения показателя  $x = 0,23$ , согласно формуле (1), равно

$$\mu(x) = (0,23 - 0,16) / (0,24 - 0,16) = 0,07 / 0,08 = 0,875.$$

Это значит, что на 87,5 % рассматриваемый показатель принадлежит указанному промежутку.

Величина  $\mu(x)$  отражает принадлежность диапазона значения показателя к соответствующей степени опасности.

Для качественных показателей функция принадлежности задается в виде (2):

$$\{x / \mu(x)\} = \{\text{значение}1 / \mu_1, \text{значение}2 / \mu_2, \text{значение}3 / \mu_3, \dots\}. \quad (2)$$

Для каждого показателя и группы показателей задаются весовые коэффициенты, учитываемые при расчете совокупного риска воздействия. Весовые коэффициенты групп показателей для разных типов НВОС различны и учитывают специфику воздействия на среду обитания и здоровье населения.

Для химических веществ, для которых определены критические органы и системы и, соответственно, установлены средние для класса заболеваний тяжести нарушений здоровья (в диапазоне от 0 до 1), определение весового коэффициента осуществляется по правилу Фишберна [30] с учетом наиболее тяжелого вида нарушения здоровья (3):

$$G_{-l} = (2(n-l+1)) / ((n+1)n), \quad (3)$$

где  $G_{-l}$  – весовой коэффициент показателя, для которого определены критические органы или системы (негативный ответ), занимающие  $l$ -й ранг по степени тяжести;

$n$  – общее количество классов болезней, установленных в совокупном негативном ответе;

$l$  – ранг негативного ответа (класса болезни) по степени тяжести.

На основе имеющейся документации (проектной, документации, содержащейся в реестре объектов НВОС, данных публичных кадастровых карт, протоколов исследований, испытаний, экспертиз и иной документации) заполняются исходные таблицы, характеризующие конкретный объект НВОС.

Определяются значения функции принадлежности ( $\mu(x)$ ) каждого показателя к степеням опасности в соответствии с заданными условиями шкалирования по формулам (1)–(2).

Для каждой группы показателей рассчитывается величина риска по формуле (4):

$$R_j = \sum_k \bar{R}_k w_{kj}, \quad (4)$$

где  $R_j$  – величина риска здоровью от  $j$ -й группы показателей;

$w_{kj}$  – средневзвешенная принадлежность  $j$ -й

группы показателей, к  $k$ -й степени опасности;

$\bar{R}_k$  – середина диапазона шкалы, соответствующего  $k$ -й степени опасности.

Средневзвешенная принадлежность группы показателей к степеням опасности  $w_{kj}$  определяется по формуле (5)

$$w_{kj} = \sum_{i \in j} G_i \mu_k(x_i), \quad (5)$$

где  $\mu_k(x_i)$  – функция принадлежности  $i$ -го показателя к  $k$ -й степени опасности;  $G_i$  – весовой коэффициент  $i$ -го показателя.

Диапазоны шкалы риска и их середины приведены в табл. 2.

Таблица 2

Диапазоны шкалы категорий риска здоровью и их средние значения

Показатель шкалы	Категория риска здоровью				
	низкий	умеренный	средний	высокий	очень высокий
Диапазон ( $\bar{R}_k$ )	(0; 0,25]	(0,15; 0,45]	(0,35; 0,65]	(0,55; 0,85]	(0,75; 1,0]
Среднее значение по диапазону ( $\bar{R}_k$ )	0,125	0,3	0,5	0,7	0,875

Совокупный риск ( $R$ ) по всем группам показателей рассчитывают по формуле (6):

$$R = \sum_j R_j v_j, \quad (6)$$

где  $v_j$  – весовой вклад  $j$ -й группы показателей в совокупный риск.

Весовой вклад группы показателей в совокупный риск здоровью определяется в соответствии с табл. 3.

Величина риска вредного воздействия на здоровье населения используется для ранжирования объектов НВОС. Отнесение объекта к той или иной категории риска по воздействию на здоровье устанавливается по принадлежности величины  $R$  данного объекта к диапазону, указанному в табл. 1.

В силу того, что величина риска может располагаться на границе значений и принадлежать одновременно к разным диапазонам риска (например:  $R = 0,22$  одновременно принадлежит и диапазону «умеренный» и диапазону «низкий»), однозначное отнесение объекта НВОС к той или иной категории проводится в соответствии с табл. 4.

Таблица 3

Весовые коэффициенты для групп показателей, характеризующих объекты НВОС разных типов

Группа показателей	Твердые отходы	Жидкие химические промышленные отходы	Жидкие органические отходы	Объекты капитального строительства	Территории	Акватория водного объекта
Общая характеристика	0,1	0,1	0,1	0,15	0,1	0,1
Климатическая характеристика	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Пространственные характеристики	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4
Геолого-гидрологические характеристики	0,15	0,25	0,2	0,35	0,15	0
Показатели качества среды обитания	0,35	0,25	0,3	0,1	0,35	0,4

Таблица 4

Шкала диапазонов значений, категорий риска здоровью

Диапазон значений риска здоровью	Функция принадлежности величины риска к диапазонам значений шкалы	Категория риска здоровью
$[0; 0,25]$	$\mu_1(R) = \begin{cases} 1, & \text{если } 0 \leq R \leq 0,15, \\ 10(0,25 - R), & \text{если } 0,15 \leq R \leq 0,25 \end{cases}$	Низкий
$(0,15; 0,45]$	$\mu_2(R) = \begin{cases} 1 - 10(0,25 - R), & \text{если } 0,15 \leq R \leq 0,25, \\ 1, & \text{если } 0,25 \leq R \leq 0,35, \\ 10(0,45 - R), & \text{если } 0,35 \leq R \leq 0,45 \end{cases}$	Умеренный
$(0,35; 0,65]$	$\mu_3(R) = \begin{cases} 1 - 10(0,45 - R), & \text{если } 0,35 \leq R \leq 0,45, \\ 1, & \text{если } 0,45 \leq R \leq 0,55, \\ 10(0,65 - R), & \text{если } 0,55 \leq R \leq 0,65 \end{cases}$	Средний
$(0,55; 0,85]$	$\mu_4(R) = \begin{cases} 1 - 10(0,65 - R), & \text{если } 0,55 \leq R \leq 0,65, \\ 1, & \text{если } 0,65 \leq R \leq 0,75, \\ 10(0,85 - R), & \text{если } 0,75 \leq R \leq 0,85 \end{cases}$	Высокий
$[0,75; 1]$	$\mu_5(R) = \begin{cases} 1 - 10(0,85 - R), & \text{если } 0,75 \leq R \leq 0,85, \\ 1, & \text{если } 0,85 \leq R \leq 1 \end{cases}$	Очень высокий

Объекту НВОС присваивается категория, соответствующая максимальному значению функции принадлежности.

Оценка вероятных эффектов в виде изменения ожидаемой продолжительности жизни населения, постоянно проживающего в зоне влияния объекта НВОС в условиях его длительного существования, выполнена на основании зависимостей, полученных в эпидемиологических исследованиях [31, 32].

Для конкретного объекта НВОС с установленным параметром риска воздействия на здоровье оценка вероятного изменения ожидаемой продолжительности жизни оценивается по формуле (7)

$$\Delta \text{ОПЖ} = R \cdot K, \quad (7)$$

где  $\Delta \text{ОПЖ}$  – вероятное снижение ожидаемой продолжительности жизни вследствие воздействия объекта НВОС;

$R$  – совокупный риск здоровью, рассчитанный по всем группам показателей;

$K$  – коэффициент реализации риска в виде изменения ОПЖ, полученный на основе анализа релевантной научной литературы,  $K = 1,6$ .

По итогам оценки воздействия объекта НВОС на здоровье граждан и продолжительность их жизни

выполняется ранжирование объектов с целью определения приоритетов для выполнения работ по ликвидации.

В табл. 5 приведены результаты рекогносцировочной экспресс-оценки нескольких объектов, по которым на момент разработки методических подходов имелись исходные данные.

Полученные результаты по экспертным оценкам позволили получить адекватную оценку рассмотренным объектам. Вместе с тем апробация методических подходов показала, что основным недостатком исходных материалов является отсутствие или крайняя недостаточность показателей качества среды обитания. В связи с этим анализ фондовых материалов по бесхозным объектам или проведение инструментальных исследований качества атмосферного воздуха, природных и питьевых вод, почв, прежде всего сельскохозяйственного назначения, в зоне влияния объекта становятся приоритетной задачей органов и организаций Роспотребнадзора, на которые возложена функция выполнения экспресс-оценки объектов накопленного вреда.

В отношении объектов высокого и очень высокого риска воздействия, установленных по результатам проведения экспресс-оценки, предполагается

Таблица 5

Результаты экспресс-оценки нескольких объектов накопленного вреда при апробации методических подходов

Вид объекта накопленного вреда окружающей среде	Общие параметры	Климатические характеристики	Пространственные характеристики	Геолого-технологические характеристики	Характеристика объектов среды обитания	Величина риска	Характеристика риска	Ранг объекта
Шламонакопитель бывшего химического предприятия в черте поселения	0,21	0,11	0,15	0,06	0,33	0,86	Чрезв. высокий	1
Шлакоотвал в черте города	0,09	0,15	0,11	0,17	0,02	0,54	Средний	2
Свалка твердых коммунальных отходов вблизи городского поселения	0,08	0,14	0,08	0,02	0,19	0,51	Средний	3
Свалка инертных промышленных отходов на границе поселения	0,05	0,14	0,10	0,01	0,05	0,35	Средний	4
Свалка ТКО за чертой сельского поселения	0,06	0,14	0,02	0,01	0,02	0,25	Умеренный	5
Бесхозное здание за чертой поселения	0,00	0,09	0,01	0,01	0,01	0,12	Низкий	6

выполнение полной оценки воздействия объектов накопленного вреда окружающей среде на здоровье граждан и продолжительность их жизни.

В стране на текущий момент накоплен значительный опыт проведения специальных исследований по установлению вреда здоровью в результате негативного влияния источников и факторов среды обитания [33–35].

Доказательство факта воздействия в виде нарушения здоровья граждан групп риска из зон воздействия, сформированных объектом НВОС, осуществляется на основании целевых исследований состояния здоровья как в отношении критических для конкретных воздействий органов и систем, так и с учетом этиопатогенетических механизмов развития вредных эффектов в условиях совокупных воздействий.

Полная оценка позволяет охарактеризовать степень и масштаб фактического совокупного воздействия объекта НВОС на здоровье граждан и продолжительность их жизни. Исследования обеспечивают максимальную объективизацию оценок вреда, демпфируют социальную напряженность и позволяют разработать и реализовать рекомендации по медико-профилактическим мероприятиям по защите населения до момента полной ликвидации объекта НВОС.

Предлагаемый математический аппарат реализован в виде программного инструментария, обеспечивающего автоматизированный расчет риска при вводе исходных данных.

Апробация методических подходов планируется уже в текущем году. В соответствии с паспортом федерального проекта «Генеральная уборка» (п. 1.4.)<sup>8</sup> порядка 192 объектов должны пройти экспресс-оценку специалистами Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на основе данных из внешних источников, а также полученных в результате собственных исследований, обследований, инструментальных измерений.

По итогам работ все объекты накопленного вреда окружающей среде подлежат ранжированию с выделением тех, которые формируют наибольшие риски для здоровья населения и подлежат первоочередной ликвидации. Для ряда объектов с высокими и очень высокими рисками для здоровья людей будут рекомендованы углубленные обследования граждан.

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

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

### Список литературы

1. Алыкова О.И., Чуйкова Л.Ю., Чуйков Ю.С. Накопленный экологический вред: проблемы и последствия. Сообщение 1. Государственный реестр ОНВОС // Астраханский вестник экологического образования. – 2021. – Т. 62, № 2. – С. 88–113. DOI: 10.36698/2304-5957-2021-2-88-113
2. Алыкова О.И., Чуйкова Л.Ю., Чуйков Ю.С. Накопленный экологический вред: проблемы и последствия. Сообщение 2. Анализ ситуации // Астраханский вестник экологического образования. – 2021. – Т. 62, № 2. – С. 114–137. DOI: 10.36698/2304-5957-2021-2-114-137
3. Зиновьев Д.С., Пичугин Е.А., Черепанов М.В. Основные проблемы государственного реестра объектов накопленного вреда окружающей среде // Астраханский вестник экологического образования. – 2021. – Т. 66, № 6. – С. 108–114. DOI: 10.36698/2304-5957-2021-6-108-114
4. Голденман Г. Опыт стран Европейского союза и стран Центральной и Восточной Европы в решении проблем прошлого экологического ущерба. Дискуссионный доклад для Всемирного банка [Электронный ресурс] // ИнЭКА-консалтинг. – 2006. – URL: <https://ineca.ru/?dr=projects&projects=social/pel/material&docname=opyt> (дата обращения: 08.02.2022).
5. Ледашева Т.Н., Чернышев Д.А. Анализ зарубежного опыта решения проблем накопленного экологического ущерба // Науковедение: интернет-журнал. – 2014. – Т. 25, № 6. – 12 с. DOI: 10.15862/83EVN614

6. Актуальные проблемы выявления, учета, категорирования и ликвидации объектов накопленного вреда окружающей среде / Е.А. Пичугин, М.В. Черепанов, Е.В. Симакова, Б.Е. Шенфельд // Проблемы региональной экологии. – 2021. – № 6. – С. 113–121. DOI: 10.24412/1728-323X-2021-6-113-121
7. Пичугин Е.А., Шенфельд Б.Е. Здоровье граждан и продолжительность их жизни как критерий при оценке негативного воздействия объектов накопленного вреда окружающей среде на состояние окружающей среды и человека // Экология урбанизированных территорий. – 2021. – № 3. – С. 62–70. DOI: 10.24412/1816-1863-2021-3-62-70
8. Поляков А.П., Сорокина Е.Г. Экологическая обстановка как фактор изменения состояния здоровья населения // World Science: Problems And Innovations: сборник статей победителей V Международной научно-практической конференции. – Пенза, 2016. – С. 357–360.
9. Иванцова Е.А. Оценка воздействия ликвидации техногенного массива размещения отходов производства и потребления на атмосферный воздух // Инновационные технологии защиты окружающей среды в современном мире: материалы всероссийской научной конференции с международным участием молодых ученых и специалистов. – Казань, 2021. – С. 1363–1368.
10. Assessment of the environmental impact of sanitary and unsanitary parts of a municipal solid waste landfill / S. Tenodi, D. Krčmar, J. Agbaba, K. Zrnić, M. Radenović, D. Ubavin, B. Dalmacija // J. Environ. Manage. – 2020. – Vol. 258. – P. 110019. DOI: 10.1016/j.jenvman.2019.110019
11. Ecotoxicological and pre-remedial risk assessment of heavy metals in municipal solid wastes dumpsite impacted soil in Morocco / H. El Fadili, M. Ben Ali, N. Touach, M. El Mahi, M. El Lotfi // Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management. – 2021. – Vol. 17. – P. 100640. DOI: 10.1016/j.enmm.2021.100640
12. Ojuri O.O., Ayodele F.O., Oluwatuyi O.E. Risk assessment and rehabilitation potential of a millennium city dumpsite in Sub-Saharan Africa // Waste Manag. – 2018. – Vol. 76. – P. 621–628. DOI: 10.1016/j.wasman.2018.03.002
13. Иванова Ю.С., Горбачев В.Н. Загрязнение почв тяжелыми металлами под влиянием несанкционированных свалок (медико-экологический аспект) // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 119–124.
14. Особенности микробных группировок почв в районе Кильмезского полигона захоронения ядохимикатов (Кировская область) / Г.И. Березин, Л.В. Кондакова, Л.И. Домрачева, Е.В. Дабах // Принципы экологии. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 4–15.
15. Yang W., Cai C., Dai X. Interactions between virus surrogates and sewage sludge vary by viral analyte: recovery, persistence, and sorption // Water Res. – 2021. – Vol. 210. – P. 117995. DOI: 10.1016/j.watres.2021.117995
16. Влияние свалки твердых бытовых отходов на водные объекты (на примере городской свалки в городе Южно-Сахалинске) / В.А. Сахаров, О.А. Морозова, Е.Н. Выпрямкин, К.Х. И, Д.Р. Файзулин // Ученые записки Сахалинского государственного университета. – 2015. – Т. 11–12, № 1. – С. 87–91.
17. Останина Н.В., Кузнецова Е.И., Очеретяная Н.Н. Проблемы, связанные с уничтожением некачественных лекарственных препаратов // Сотрудничество для решения проблем с отходами: тезисы докладов конференции с международным участием. – X., 2009. – С. 221–229.
18. Прогнозно-аналитическая оценка распространения загрязнения за пределы шламонакопителей промышленных предприятий / С.В. Мещеряков, А.М. Гонопольский, С.В. Остах, О.С. Остах // Экология и промышленность России. – 2017. – Т. 21, № 10. – С. 22–27. DOI: 10.18412/1816-0395-2017-10-22-27
19. Сахаров В.А., Мелкий В.А., Никонова Е.В. Оценка степени опасности возникновения неблагоприятной санитарно-эпидемиологической ситуации в водоносных горизонтах территории // Безопасность жизнедеятельности. – 2008. – Т. 89, № 5. – С. 61–64.
20. Шевчук А.В. Эколого-экономические аспекты ликвидации накопленного ущерба в Арктической зоне Российской Федерации // Природообустройство. – 2013. – № 5. – С. 80–83.
21. Фокин С.Г. Ликвидация накопленного экологического вреда окружающей среде в арктической зоне Российской Федерации // Сборник трудов Всероссийского научно-исследовательского института охраны окружающей среды за 2019. – М., 2019. – С. 37–42.
22. Measuring the sustainability of Russia's Arctic cities / R.W. Orttung, O. Anisimov, S. Badina, C. Burns, L. Cho, B. DiNapoli, M. Jull, M. Shaiman [et al.] // Ambio. – 2021. – Vol. 50, № 11. – P. 2090–2103. DOI: 10.1007/s13280-020-01395-9
23. Дрегуло А.М. Распределение и удельная активность радионуклидов в почве объекта накопленного экологического вреда (на примере полигона осадков сточных вод) // Известия Тульского государственного университета. Науки о Земле. – 2018. – № 3. – С. 27–35.
24. Environmental Safety Aspects of Solid Residues Resulting from Acid Mine Drainage Neutralization with Fresh and Aged Mud / I. Smičiklas, M. Jović, M. Janković, S. Smiljanić, A. Onjia // Water Air Soil Pollut. – 2021. – Vol. 232, № 12. – P. 490. DOI: 10.1007/s11270-021-05442-3
25. Akinci A., Artir R. Characterization of trace elements and radionuclides and their risk assessment in red mud // Materials Characterization. – 2008. – Vol. 59, № 4. – P. 417–421. DOI: 10.1016/j.matchar.2007.02.008
26. Zadeh L.A. Fuzzy sets // Information and Control. – 1965. – Vol. 8, № 3. – P. 338–353. DOI: 10.1016/S0019-9958(65)90241-X
27. Ермаков Б.С. Теория нечетких множеств в принятии решений // Системный анализ и логистика. – 2014. – № 11. – С. 49–53.
28. Звягин Л.С., Макеичев Е.Д. Теория нечетких множеств и функция принадлежности // Международная конференция по мягким вычислениям и измерениям. – 2015. – Т. 2. – С. 144–149.
29. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study / J.A. Salomon, J.A. Haagsma, A. Davis, C.M. de Noordhout, S. Polinder, A.H. Havelaar, A. Cassini, B. Devleesschauwer [et al.] // Lancet Glob. Health. – 2015. – Vol. 3, № 11. – P. e712–e723. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)00069-8
30. Фишберн П.С. Теория полезности для принятия решений. – М.: Наука, 1978. – 352 с.
31. Medford A., Vaupel J.W. Human lifespan records are not remarkable but their durations are // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 3. – P. e0212345. DOI: 10.1371/journal.pone.0212345



32. Determinants of inequalities in life expectancy: an international comparative study of eight risk factors / J.P. Mackenbach, J.R. Valverde, M. Bopp, H. Brønnum-Hansen, P. Deboosere, R. Kalediene, K. Kovács, M. Leinsalu [et al.] // *Lancet Public Health*. – 2019. – Vol. 4, № 10. – P. e529–e537. DOI: 10.1016/S2468-2667 (19) 30147-1

33. Зайцева Н.В., Землянова М.А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов. – Пермь, 2011. – 532 с.

34. Научно-методические аспекты и практический опыт формирования доказательной базы причинения вреда здоровью населения в зоне влияния отходов прошлой экономической деятельности / Н.В. Зайцева, И.В. Май, С.В. Клейн, С.С. Ханхареев, А.А. Болошинова // *Гигиена и санитария*. – 2017. – Т. 96, № 11. – С. 1038–1044. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-11-1038-1044

35. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Землянова М.А. Медико-профилактические технологии управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания // *Гигиена и санитария*. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 109–113.

*К задаче оценки воздействия объектов накопленного вреда окружающей среде на здоровье граждан и продолжительность их жизни / Н.В. Зайцева, И.В. Май, С.В. Клейн, Д.А. Кирьянов, А.М. Андришунас, Н.Н. Слюсарь, Е.В. Максимова, М.Р. Камалтдинов // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.01*

UDC 614.4

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.01.eng

Read  
online



Research article

## ON ASSESSING IMPACTS EXERTED BY OBJECTS OF ACCUMULATED ENVIRONMENTAL DAMAGE ON HUMAN HEALTH AND LIFE EXPECTANCY

N.V. Zaitseva<sup>1</sup>, I.V. May<sup>1</sup>, S.V. Kleyn<sup>1</sup>, D.A. Kiryanov<sup>1</sup>, A.M. Andrishunas<sup>1</sup>,  
N.N. Sliusar<sup>2</sup>, E.V. Maksimova<sup>1</sup>, M.R. Kamaltdinov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 6140045, Russian Federation

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

*This research work is topical since there are a lot of objects of accumulated environmental damage (AED) in the Russian Federation and the task to eliminate them is fixed in the country legislation. These objects are typically brownfields, abandoned industrial building or constructions, abandoned waste disposal landfills etc. In accordance with the “General cleaning” Federal project we have developed methodical approaches to assessing impacts exerted by AED objects on human health and life expectancy. The aim of the methodology is to spot out priority objects which are to be eliminated as soon as possible.*

© Zaitseva N.V., May I.V., Kleyn S.V., Kiryanov D.A., Andrishunas A.M., Sliusar N.N., Maksimova E.V., Kamaltdinov M.R., 2022

**Nina V. Zaitseva** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Director (e-mail: [kda@fcrisk.ru](mailto:kda@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>).

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

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

**Alena M. Andrishunas** – Junior researcher at the Department for Systemic Procedures of Sanitary-Hygienic Analysis and Monitoring (e-mail: [ama@fcrisk.ru](mailto:ama@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0072-5787>).

**Natalia N. Sliusar** – Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Professor at the Department of Environmental Protection (e-mail: [nnslyusar@gmail.com](mailto:nnslyusar@gmail.com); tel.: +7 (342) 239-14-82; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-6907>).

**Ekaterina V. Maksimova** – Junior researcher at the Department for Systemic Procedures of Sanitary-Hygienic Analysis and Monitoring (e-mail: [maksimova@fcrisk.ru](mailto:maksimova@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5714-9955>).

**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>).

Fuzzy set theory is chosen as a basic method. A unified set of indicators (40 and more) has been developed for each type of AED objects; this set allows assessing how hazardous an object is for population health. The indicators are combined into several conditional groups: overall profile; climatic and spatial characteristics; geological and hydrological properties of a territory; indicators related to quality of the environment in a zone influenced by a specific object. We have used scales to grade a health hazard taking into account weight contributions made by specific indicators and a group of them to the total risk of health disorders. Impacts are assessed allowing for types and severity of potential functional disorders of critical organs and systems in the human body under exposure to contamination.

We suggest an algorithm and techniques for calculating risks of negative impacts. A scale with risk ranges (from 0 to 1) allows determining several risk rates including "low", "moderate", "average", "high" and "extremely high" risk. An AED object is assigned into a risk category which corresponds to the maximum value of the membership function.

Impacts exerted by objects assigned into "high" and "extremely high" risk categories are to be assessed more profoundly and assessment should involve specific medical and biological examinations.

The methodology was tested successfully. The results proved that the selected approaches were relevant and that it was extremely important to collect complete and actual initial data of environment quality in zones influenced by AED objects.

In 2022 approximately 192 objects are to be assessed; the express-evaluation is to be accomplished by experts of the Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. As per the evaluation results, all AED objects are to be ranked and those creating the highest health risks are to be detected. The latter are to be eliminated immediately and complete profound assessment is to be performed at them.

**Key words:** "General cleaning" Federal project, objects of accumulated environmental damage, population health, exposure assessment, algorithm and methodology.

## References

1. Alykova O., Chuikova L., Chuikov Yu. Accumulated environmental damage: problems and consequences. Message 1. State registry of objects of accumulated environmental damage. *Astrakhanskii vestnik ekologicheskogo obrazovaniya*, 2021, vol. 62, no. 2, pp. 88–113. DOI: 10.36698/2304-5957-2021-2-88-113 (in Russian).
2. Alykova O., Chuikova L., Chuikov Yu. Accumulated environmental damage: problems and consequences. Message 2. Analysis of the situation. *Astrakhanskii vestnik ekologicheskogo obrazovaniya*, 2021, vol. 62, no. 2, pp. 114–137. DOI: 10.36698/2304-5957-2021-2-114-137 (in Russian).
3. Zinoviev D.S., Pichugin E.A., Cherepanov M.V. Main problems of the state register of accumulated environmental harmfuls. *Astrakhanskii vestnik ekologicheskogo obrazovaniya*, 2021, vol. 66, no. 6, pp. 108–114. DOI: 10.36698/2304-5957-2021-6-108-114 (in Russian).
4. Goldenman G. Opyt stran Evropeiskogo soyuza i stran Tsentral'noi i Vostochnoi Evropy v reshenii problem proshlogo ekologicheskogo ushcherba. Diskussionnyi doklad dlya Vsemirnogo banka [Experience of the European Union countries and the countries of Central and Eastern Europe in solving the problems of the ecological crisis. Discussion paper for the World Bank]. InEKA-konsalting LLC, 2006. Available at: <https://ineca.ru/?dr=projects&projects=social/pel/material&docname=opyt> (08.02.2022) (in Russian).
5. Ledashcheva T.N., Chernyshev D.A. Analysis of international experience of cumulative environmental harm problem solution. *Naukovedenie*, 2014, vol. 25, no. 6, 12 p. DOI: 10.15862/83EVN614 (in Russian).
6. Pichugin E.A., Cherepanov M.V., Simakova E.V., Shenfeld B.E. Current issues of identification, accounting, categorization and elimination of the objects of accumulated environmental harm. *Problemy regional'noi ekologii*, 2021, no. 6, pp. 113–121. DOI: 10.24412/1728-323X-2021-6-113-121 (in Russian).
7. Pichugin E.A., Shenfeld B.E. The health of citizens and their life expectancy as a criterion for assessing the negative impact of objects of accumulated environmental damage on the state of the environment and man. *Ekologiya urbanizirovannykh territorii*, 2021, no. 3, pp. 62–70. DOI: 10.24412/1816-1863-2021-3-62-70 (in Russian).
8. Polyakov A.P., Sorokina E.G. Environmental situation as a factor of changes in state of health of population. *World Science: Problems And Innovations: sbornik statei pobeditelei V mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Penza, 2016, pp. 357–360 (in Russian).
9. Ivantsova E.A. Otsenka vozdeistviya likvidatsii tekhnogenogo massiva razmeshcheniya otkhodov proizvodstva i potrebleniya na atmosfernyy vozdukh [Assessment of the impact exerted by liquidation of the technogenic array of production and consumption waste disposal on the atmospheric air]. *Innovatsionnye tekhnologii zashchity okruzhayushchei sredy v sovremennom mire: materialy Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem molodykh uchenykh i spetsialistov*. Kazan, 2021, pp. 1363–1368 (in Russian).
10. Tenodi S., Krčmar D., Agbaba J., Zrnić K., Radenović M., Ubavin D., Dalmacija B. Assessment of the environmental impact of sanitary and unsanitary parts of a municipal solid waste landfill. *J. Environ. Manage.*, 2020, vol. 258, pp. 110019. DOI: 10.1016/j.jenvman.2019.110019
11. El Fadili H., Ben Ali M., Touach N., El Mahi M., El Lotfi M. Ecotoxicological and pre-remedial risk assessment of heavy metals in municipal solid wastes dumpsite impacted soil in Morocco. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, 2021, vol. 17, pp. 100640.
12. Ojuri O.O., Ayodele F.O., Oluwatuyi O.E. Risk assessment and rehabilitation potential of a millennium city dumpsite in Sub-Saharan Africa. *Waste Manage.*, 2018, vol. 76, pp. 621–628. DOI: 10.1016/j.wasman.2018.03.002
13. Ivanova Yu.S., Gorbachev V.N. Heavy metals pollution of soil under the influence of illegal dumping (health and environmental aspects). *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal*, 2012, no. 1, pp. 119–124 (in Russian).
14. Berezin G.I., Kondakova L.V., Domracheva L.I., Dabakh E.V. Features of soil microbial groups in the area Kilmezhsky landfill dumping of toxic chemicals (Kirov region). *Printsipy ekologii*, 2016, vol. 18, no. 2, pp. 4–15 (in Russian).

15. Yang W., Cai C., Dai X. Interactions between virus surrogates and sewage sludge vary by viral analyte: recovery, persistence, and sorption. *Water Res.*, 2021, vol. 210, pp. 117995. DOI: 10.1016/j.watres.2021.117995
16. Sakharov V.A., Morozova O.A., Vypryazhkin E.N., I K.H., Fayzulin D.R. The impact of landfill of solid waste on water bodies (on the example of a city dump in the city of Yuzhno-Sakhalinsk). *Uchenye zapiski Sakhalinskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2015, vol. 11–12, no. 1, pp. 87–91 (in Russian).
17. Ostanina N.V., Kuznetsova E.I., Ocheretyanaya N.N. Problemy, svyazannye s unichtozheniem nekachestvennykh lekarstvennykh preparatov [Problems associated with the destruction of low-quality medicines]. *Sotrudnichestvo dlya resheniya problem s otkhodami: tezisy dokladov konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*, 2009, pp. 221–229 (in Russian).
18. Mescheriykov S., Gonopolsky A., Ostakh S., Ostakh O. Forecast and analytical assessment of the spread of pollution beyond the sludge accumulators of industrial enterprises. *Ekologiya i promyshlennost' Rossii*, 2017, vol. 21, no. 10, pp. 22–27. DOI: 10.18412/1816-0395-2017-10-22-27 (in Russian).
19. Sakharov V.A., Melkii V.A., Nikonova E.V. Otsenka stepeni opasnosti vozniknoveniya neblagopriyatnoi sanitarno-epidemiologicheskoi situatsii v vodonosnykh gorizontakh territorii [Assessment of the degree of danger caused by an unfavorable sanitary and epidemiological situation in water-bearing horizons on a given territory]. *Bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*, 2008, vol. 89, no. 5, pp. 61–64 (in Russian).
20. Shevchuk A.V. Ecological-economic aspects of elimination of the accumulated damage in the arctic zone of the Russian Federation. *Prirodoobustroistvo*, 2013, no. 5, pp. 80–83 (in Russian).
21. Fokin S.G. The elimination of past environmental liabilities in the arctic zone of the Russian Federation. *Sbornik trudov Vserossiiskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta okhrany okruzhayushchei sredy za 2019*. Moscow, 2019, pp. 37–42 (in Russian).
22. Orttung R.W., Anisimov O., Badina S., Burns C., Cho L., Di Napoli B., Jull M., Shaiman M. [et al.]. Measuring the sustainability of Russia's Arctic cities. *Ambio*, 2021, vol. 50, no. 11, pp. 2090–2103. DOI: 10.1007/s13280-020-01395-9
23. Dregulo A.M. Distribution and specific activity of soil radionuclides in the soils of past environmental damage (for example of sewage sludge landfills). *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Nauki o Zemle*, 2018, no. 3, pp. 27–35 (in Russian).
24. Smičiklas I., Jović M., Janković M., Smiljanić S., Onjia A. Environmental Safety Aspects of Solid Residues Resulting from Acid Mine Drainage Neutralization with Fresh and Aged Red Mud. *Water Air Soil Pollut.*, 2021, vol. 232, no. 12, pp. 490. DOI: 10.1007/s11270-021-05442-3
25. Akinci A., Artir R. Characterization of trace elements and radionuclides and their risk assessment in red mud. *Materials Characterization*, 2008, vol. 59, no. 4, pp. 417–421. DOI: 10.1016/j.matchar.2007.02.008
26. Zadeh L.A. Fuzzy sets. *Information and Control*, 1965, vol. 8, no. 3, pp. 338–353. DOI: 10.1016/S0019-9958(65)90241-X
27. Ermakov B.S. Teoriya nechetkikh mnozhestv v prinyatii reshenii [Fuzzy set theory in decision making]. *Sistemnyi analiz i logistika*, 2014, no. 11, pp. 49–53 (in Russian).
28. Zvyagin L.S., Makeichev E.D. Teoriya nechetkikh mnozhestv i funktsiya prinadlezhnosti [Fuzzy set theory and membership function]. *Mezhdunarodnaya konferentsiya po myagkim vychisleniyam i izmereniyam*, 2015, vol. 2, pp. 144–149 (in Russian).
29. Salomon J.A., Haagsma J.A., Davis A., de Noordhout C.M., Polinder S., Havelaar A.H., Cassini A., Devleeschauwer B. [et al.]. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. *Lancet Glob. Health*, 2015, vol. 3, no. 11, pp. e712–e723. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)00069-8
30. Fishburn P.S. Utility theory for decision making. In: V.N. Vorob'eva, A.Ya. Kiruta translation. Moscow, Nauka, 1978, 352 p. (in Russian).
31. Medford A., Vaupel J.W. Human lifespan records are not remarkable but their durations are. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 3, pp. e0212345. DOI: 10.1371/journal.pone.0212345
32. Mackenbach J.P., Valverde J.R., Bopp M., Brønnum-Hansen H., Deboosere P., Kalediene R., Kovács K., Leinsalu M. [et al.]. Determinants of inequalities in life expectancy: an international comparative study of eight risk factors. *Lancet Public Health*, 2019, vol. 4, no. 10, pp. e529–e537. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30147-1
33. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A. Gigienicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorov'ya pri vneshnesredovoi ekspozitsii khimicheskikh faktorov [Hygienic indication of health consequences during environmental exposure to chemical factors]. Perm, 2011, 532 p. (in Russian).
34. Zaitseva N.V., May I.V., Klein S.V., Khankharev S.S., Boloshinova A.A. Scientific and methodological aspects and practical experience for the formation of the evidential base of hazard to health in the population in the zone of influence of waste from the past economic activity. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 11, pp. 1038–1044. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-11-1038-1044 (in Russian).
35. Zaitseva N.V., Ustinova O.Yu., Zemlyanova M.A. Medical and preventive technologies of the management of the risk of health disorders associated with exposure to adverse environmental factors. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 2, pp. 109–113 (in Russian).

Zaitseva N.V., May I.V., Kleyn S.V., Kiryanov D.A., Andrishunas A.M., Sliusar N.N., Maksimova E.V., Kamaltdinov M.R. On assessing impacts exerted by objects of accumulated environmental damage on human health and life expectancy. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.01.eng

Получена: 12.02.2022

Одобрена: 18.03.2022

Принята к публикации: 21.03.2022



Научная статья

## ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С ЗАГРЯЗНЕНИЕМ ДЕПОНИРУЮЩИХ СРЕД ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ

В.М. Боев, Л.В. Зеленина, Л.Х. Кудусова, Е.А. Кряжева, Д.О. Зеленин

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

*Загрязнение депонирующих сред, представляющих относительно устойчивую макросистему, которая формируется в результате длительной экспозиции контаминантов, находит отражение на состоянии здоровья населения, что особенно актуально для урбанизированных территорий с крупными градообразующими предприятиями. Проведена гигиеническая оценка канцерогенного риска для здоровья населения при экспозиции тяжелыми металлами, содержащимися в депонирующих средах.*

*Осуществлен многолетний анализ содержания тяжелых металлов в аккумулярующих средах – почве и продуктах питания – по результатам социально-гигиенического мониторинга и статистических отчетов Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Оренбургской области за 2005–2018 гг. Канцерогенный риск для здоровья населения оценивали в соответствии с Р 2.1.10.1920-04. По данным территориального сегмента национального Ракового регистра проанализирована онкологическая заболеваемость органов пищеварения за 2005–2018 гг. Для изучения взаимосвязи изучаемых факторов проведен корреляционный анализ.*

*Суммарный канцерогенный риск при многомаршрутном поступлении тяжелых металлов из депонирующих сред – почвы и пищевых продуктов – находится на неприемлемом уровне и составляет  $1,5E-04$ . Суммарный популяционный канцерогенный риск от воздействия тяжелых металлов может достигать 85 дополнительных случаев злокачественных новообразований за период усреднения экспозиции – 70 лет.*

*Выявлены тяжелые металлы в почве, которые статистически достоверно влияют на возникновение злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта – никель, кадмий, хром VI. Установлена достоверная связь развития злокачественных новообразований органов пищеварения с концентрацией мышьяка в пищевых продуктах.*

*Превышений гигиенических нормативов по содержанию тяжелых металлов, обладающих канцерогенными свойствами в аккумуляющих средах – почве и продуктах питания, не зарегистрировано, что не исключает негативного влияния на здоровье в виде отдаленных последствий и развития злокачественных новообразований у населения.*

**Ключевые слова:** загрязнение почвы, продукты питания, тяжелые металлы, канцерогены, заболеваемость, оценка канцерогенного риска, злокачественные новообразования органов пищеварения.

На уровне экосистем существуют две принципиально разные среды: транзитная (динамично изменяющаяся атмосфера и гидросфера) и депонирующая, дающая понимание о протяженных процессах во времени и пространстве (почва, горные породы, растительные и животные биосубстраты и т.д.) [1–4].

Загрязнение тяжелыми металлами почвенной среды и пищевых продуктов растительного и животного происхождения отражает длительный процесс кумуляции ксенобиотиков на экологически неблагоприятных территориях. Ухудшению экологического состояния аккумуляющих сред в крупных городах

© Боев В.М., Зеленина Л.В., Кудусова Л.Х., Кряжева Е.А., Зеленин Д.О., 2022

**Боев Виктор Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой общей и коммунальной гигиены (e-mail: k\_com.gig@orgma.ru; тел.: 8 (353) 250-06-06; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3684-1149>).

**Зеленина Лариса Васильевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и коммунальной гигиены (e-mail: l.v.zelenina@orgma.ru; тел.: 8 (922) 621-39-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5701-0045>).

**Кудусова Луиза Халимовна** – ассистент кафедры общей и коммунальной гигиены (e-mail: salihova.luiza@bk.ru; тел.: 8 (353) 250-06-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4036-8873>).

**Кряжева Елена Александровна** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры общей и коммунальной гигиены (e-mail: kryazheva89@inbox.ru; тел.: 8 (353) 250-06-06; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3527-2068>).

**Зеленин Даниил Олегович** – студент V курса лечебного факультета (e-mail: Deni-1999@mail.ru; тел.: 8 (922) 803-65-88; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2511-6969>).

способствует интенсивный рост численности населения, развитие горнорудной, нефте- и газодобывающей промышленности, несанкционированное складирование твердых и сброс жидких отходов, неконтролируемое применение агрохимикатов, загрязнение атмосферного воздуха промышленными выбросами и выхлопными газами [5–10].

Почва является открытой системой урболандшафтов, которая тесно связана с атмосферным воздухом, гидросферой и отражает антропогенную нагрузку транзитных сред, накапливая и трансформируя техногенные загрязняющие вещества [11–14].

По данным Роспотребнадзора по Оренбургской области, доля нестандартных проб по санитарно-химическим показателям почвы составляет 1–3 %, более неблагоприятная экологическая ситуация отмечается в Архангельской, Амурской областях. Тяжелые металлы, контаминирующие почву, влияют на популяцию как при непосредственном контакте с почвой, так и при поступлении токсикантов через сопряженные с почвой среды – атмосферный воздух, воду водоисточников, продукты питания, что диктует необходимость учета многомаршрутных путей поступления ксенобиотиков [15–17].

Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами создает предпосылки для их миграции по пищевым цепям и накопления в продуктах питания, что вносит значимый вклад в химическую нагрузку на здоровье населения. По ранее проведенным исследованиям в Архангельской области, Республике Бурятия продукты питания, как правило, соответствуют гигиеническим требованиям, но даже отсутствие превышений нормативов по тяжелым металлам, обладающим канцерогенными свойствами, не гарантирует отсутствие рисков для здоровья [9, 18–21].

Параллельно химизации почвенной среды и продуктов питания сохраняется устойчивая тенденция роста заболеваемости барьерных систем, в том числе злокачественными новообразованиями органов пищеварения [22–24]. Опухоли желудка, ободочной кишки, прямой кишки занимают значительное место

в структуре онкозаболеваемости населения и имеют тенденцию к росту распространенности [25, 26].

Таким образом, гигиеническая оценка загрязнения депонирующих сред металлами, обладающими канцерогенными свойствами, и их влияние на здоровье представляется актуальным, учитывая и тот факт, что у данной группы веществ отсутствует порог безопасного действия, что не исключает развитие отдаленных эффектов.

**Цель исследования** – гигиеническая оценка канцерогенного риска для здоровья населения при экспозиции тяжелыми металлами, содержащимися в депонирующих средах.

**Материалы и методы.** Выполнена гигиеническая оценка содержания тяжелых металлов в почве (никель, кадмий, хром, кобальт, свинец) и пищевых продуктах (свинец, мышьяк, кадмий). В качестве источника данных мы использовали многолетние результаты социально-гигиенического мониторинга по г. Оренбургу, статистические отчеты Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Оренбургской области и государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области» за 2005–2018 гг.<sup>1</sup>

В соответствии с СанПиН 2.1.3684-21<sup>2</sup> содержание потенциально опасных для человека химических веществ в почве не должно превышать гигиенические нормативы, поэтому анализ степени химического загрязнения почвы по содержанию подвижных и валовых форм тяжелых металлов (более 3780 проб) произведен согласно СанПиН 1.2.3685-21<sup>3</sup> на территориях административных районов г. Оренбурга (Центрального, Ленинского, Дзержинского и Промышленного).

Суммарный показатель загрязнения почвы ( $Z_c$ ) определяли согласно МУ 2.1.7.730-999<sup>4</sup>.

Анализ качества пищевых продуктов, как привозных, так и местного производства, осуществлялся в соответствии с техническим регламентом Таможенного союза (ТР ТС) 021/2011<sup>5</sup> (более 1728 проб).

<sup>1</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области: Государственные доклады (за 2005–2018 гг.) [Электронный ресурс] // Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Оренбургской области. – URL: <http://56.rospotreb-nadzor.ru/gosdoklady> (дата обращения: 11.07.2021).

<sup>2</sup> СанПиН 2.1.3684-21. Санитарно-эпидемиологические требования 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 [Электронный ресурс] / утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. № 3 // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573536177> (дата обращения: 14.09.21).

<sup>3</sup> СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания [Электронный ресурс] / утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. № 2 // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (дата обращения: 14.09.21).

<sup>4</sup> МУ 2.1.7.730-999. 2.1.7. Почва, очистка населенных мест, бытовые и промышленные отходы, санитарная охрана почвы [Электронный ресурс] / утв. и введ. в действие Главным государственным санитарным врачом РФ 5 февраля 1999 г. // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200003852> (дата обращения: 16.09.21).

<sup>5</sup> ТР ТС 021/2011. О безопасности пищевой продукции (с измен. на 14 июля 2021 г.) [Электронный ресурс] / утв. решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 г. № 880 // ГАРАНТ: информационно-правовой портал. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902320560> (дата обращения: 13.07.2021).

Канцерогенный риск для здоровья населения оценивали в соответствии с Р 2.1.10.1920-04<sup>6</sup>, МУ 2.3.7.2519-09<sup>7</sup>. Ретроспективный эпидемиологический анализ первичной заболеваемости населения онкологическими заболеваниями органов пищеварения проведен по данным территориального сегмента национального Ракового регистра за 2005–2018 гг. в разрезе административных районов г. Оренбурга.

Для установления причинно-следственных связей изучаемых показателей использован метод ранговой корреляции Спирмена. Сила связи расценивалась как слабая при диапазоне коэффициента корреляции  $0,1 < R < 0,3$ , умеренная –  $0,3 < R < 0,5$ , средняя –  $0,5 < R < 0,7$ .

Анализ статистических данных осуществлялся с помощью программного обеспечения Statistica 10, MS Excel for Windows.

**Результаты и их обсуждение.** Почва является основополагающей аккумулирующей средой на пути миграции токсикантов. В связи с этим на сели-

тебной территории г. Оренбурга проведена гигиеническая оценка содержания в почве тяжелых металлов, которые отнесены к 1-й группе канцерогенов по классификации МАИР (никель, кадмий, хром (VI)) и группе 2А (кобальт, свинец), в четырех административных районах. Превышений гигиенических нормативов по содержанию в почве канцерогенов не зарегистрировано. Статистически достоверных различий в содержании подвижных и валовых форм тяжелых металлов по районам города не было выявлено (табл. 1).

Суммарный показатель загрязнения почвы ( $Z_c$ ) во всех районах и в целом по городу относится к категории загрязнения «допустимая» ( $Z_c < 16$ ).

Канцерогенный риск для здоровья населения, связанный с химическим загрязнением почвы, рассчитан с учетом ингаляционного, перорального и кожного путей поступления для подвижных форм тяжелых металлов, которые принимают активное участие в биологическом круговороте веществ (табл. 2).

Таблица 1

Содержание тяжелых металлов в почве (мг/кг) и доли превышения ПДК по административным районам г. Оренбурга

Вещество	Административный район				
	Центральный	Ленинский	Дзержинский	Промышленный	Город
<i>Подвижные формы</i>					
Ni, $M \pm m$	$2,29 \pm 0,28$	$2,43 \pm 0,46$	$1,97 \pm 0,19$	$2,19 \pm 0,22$	$2,22 \pm 0,29$
Ni, доля ПДК	0,57	0,61	0,49	0,55	0,56
Pb, $M \pm m$	$1,48 \pm 0,27$	$2,07 \pm 0,84$	$1,01 \pm 0,33$	$1,07 \pm 0,26$	$1,41 \pm 0,42$
Pb, доля ПДК	0,25	0,34	0,17	0,18	0,23
Cd, $M \pm m$	$0,06 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,03$	$0,06 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01$
Cd, доля ПДК	–*	–	–	–	–
Co, $M \pm m$	$0,49 \pm 0,19$	$0,27 \pm 0,14$	$0,30 \pm 0,13$	$0,28 \pm 0,09$	$0,34 \pm 0,10$
Co, доля ПДК	0,1	0,05	0,06	0,06	0,07
Cr, $M \pm m$	$0,26 \pm 0,12$	$0,36 \pm 0,13$	$0,51 \pm 0,13$	$0,39 \pm 0,14$	$0,31 \pm 0,09$
Cr, доля ПДК	0,04	0,06	0,08	0,06	0,05
<i>Валовые формы</i>					
Ni, $M \pm m$	$63,39 \pm 8,66$	$54,40 \pm 6,38$	$54,57 \pm 9,90$	$61,8 \pm 6,26$	$59,25 \pm 7,80$
Ni, доля ПДК	0,79	0,68	0,68	0,77	0,74
Pb, $M \pm m$	$20,53 \pm 8,33$	$14,38 \pm 4,28$	$14,97 \pm 2,45$	$11,7 \pm 2,89$	$15,79 \pm 4,49$
Pb, доля ПДК	0,16	0,11	0,12	0,09	0,12
Cd, $M \pm m$	$0,11 \pm 0,03$	$0,08 \pm 0,04$	$0,05 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,04$	$0,07 \pm 0,03$
Cd, доля ПДК	0,05	0,04	0,02	0,04	0,04
Co, $M \pm m$	$4,26 \pm 1,5$	$4,43 \pm 0,87$	$6,12 \pm 1,23$	$3,32 \pm 0,88$	$4,43 \pm 1,12$
Co, доля ПДК	0,17	0,18	0,24	0,13	0,18
Cr, $M \pm m$	$72,85 \pm 12,53$	$88,60 \pm 10,33$	$77,20 \pm 9,97$	$76,94 \pm 4,18$	$76,97 \pm 9,25$
Cr, доля ПДК	0,73	0,89	0,77	0,77	0,77

Примечание: \* – ПДК для подвижной формы не установлена.

<sup>6</sup> Р 2.1.10.1920-04. 2.1.9. Состояние здоровья населения в связи с состоянием окружающей природной среды и условиями проживания населения. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [Электронный ресурс] / утв. и введ. в действие Первым заместителем Министра здравоохранения РФ, Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 5 марта 2004 г. // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200037399> (дата обращения: 20.06.21).

<sup>7</sup> МУ 2.3.7.2519-09. 2.3.7. Состояние здоровья населения в связи с состоянием питания. Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население [Электронный ресурс] / утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 5 июня 2009 г. // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200080418> (дата обращения: 23.07.21).

Таблица 2

Значения индивидуального и суммарного канцерогенного рисков, связанных с загрязнением почвы в административных районах г. Оренбурга

Канцерогенный риск*	Административный район				
	Центральный	Ленинский	Дзержинский	Промышленный	Город
Ni, $CR_{si}$	1,66E-10	1,82E-10	1,48E-10	1,64E-10	1,65E-10
Ni, $CR_{so}$	0	0	0	0	0
Ni, $CR_{sd}$	0	0	0	0	0
Ni, $CR_s$	1,66E-10	1,82E-10	1,48E-10	1,64E-10	1,65E-10
Pb, $CR_{si}$	5,26E-12	7,731E-12	3,78E-12	4,00E-12	5,19E-12
Pb, $CR_{so}$	4,32E-09	6,34E-09	3,10E-09	3,28E-09	4,26E-09
Pb, $CR_{sd}$	2,21E-09	3,26E-09	1,59E-09	1,68E-09	2,19E-09
Pb, $CR_s$	6,53E-09	9,61E-09	4,70E-09	4,97E-09	6,45E-09
Cd, $CR_{si}$	3,06E-11	3,11E-11	3,13E-11	2,42E-11	2,93E-11
Cd, $CR_{so}$	1,35E-09	1,38E-09	1,38E-09	1,07E-09	1,30E-09
Cd, $CR_{sd}$	6,95E-10	7,06E-10	7,10E-10	5,50E-10	6,65E-10
Cd, $CR_s$	2,08E-09	2,11E-09	2,13E-09	1,65E-09	1,99E-09
Co, $CR_{si}$	2,98E-10	2,35E-10	2,63E-10	2,46E-10	2,60E-10
Co, $CR_{so}$	0	0	0	0	0
Co, $CR_{sd}$	0	0	0	0	0
Co, $CR_s$	2,98E-10	2,35E-10	2,63E-10	2,46E-10	2,60E-10
Cr, $CR_{si}$	1,15E-09	1,35E-09	1,89E-09	1,44E-09	1,46E-09
Cr, $CR_{so}$	8,47E-09	9,87E-09	1,38E-08	1,06E-08	1,07E-08
Cr, $CR_{sd}$	4,34E-09	5,06E-09	7,10E-09	5,43E-09	5,49E-09
Cr, $CR_s$	1,40E-08	1,63E-08	2,28E-08	1,75E-08	1,76E-08
SUM $CR_s$	2,30E-08	2,84E-08	3,01E-08	2,45E-08	2,65E-08
Ранг	4	2	1	3	—

Примечание: \*  $CR$  – индивидуальный дополнительный канцерогенный риск; индексы:  $si$  – ингаляционный путь поступления веществ, загрязняющих почву,  $so$  – пероральный путь поступления веществ, загрязняющих почву,  $sd$  – кожный путь поступления веществ, загрязняющих почву; SUM  $CR_s$  – суммарный канцерогенный риск при поступлении химических веществ с почвой.

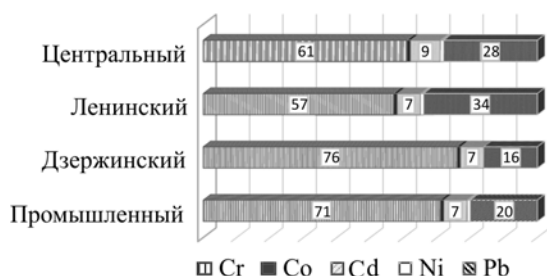


Рис. 1. Вклад приоритетных канцерогенов, поступающих с почвой, в структуру суммарного индивидуального канцерогенного риска по районам города, %

При сравнительной оценке суммарного канцерогенного риска SUM  $CR_s$  при многомаршрутном поступлении металлов с почвой установлено, что наибольшая величина данного показателя характерна для жителей Дзержинского района (3,01E-08), на втором месте – Ленинский район (2,84E-08), на третьем – Промышленный (2,45E-08), на четвертом – Центральный (2,30E-08). Величина суммарного канцерогенного риска при поступлении металлов с почвой достоверно не отличается по районам города и оценивается как пренебрежимо малая.

Установлены территориальные различия долевого вклада отдельных тяжелых металлов, которые поступают с почвой, в суммарный показатель канце-

рогенного риска, что обусловлено различным сосредоточением промышленных предприятий на территории города (рис. 1). Хром шестивалентный вносит наибольший вклад в величину суммарного канцерогенного риска во всех районах города с преобладанием в Дзержинском – 76 % и Промышленном – 71 %. По вкладу свинца в суммарный канцерогенный риск преобладают Ленинский и Центральный районы города – 34 и 28 % соответственно. Кадмий, кобальт и никель вносят примерно равный вклад в величину SUM  $CR_s$  во всех районах города.

Пероральный путь поступления токсикантов является одним из основополагающих, в связи с чем оценка химического состава, в особенности идентификация канцерогенов, представляется актуальной и в другой аккумулирующей среде – пищевых продуктах.

Среднегодовое содержание тяжелых металлов в продуктах питания на уровне медианы и 90-го перцентиля соответствует требованиям ТР ТС 021/2011<sup>5</sup> по всем изучаемым параметрам (табл. 3).

При ранжировании основных групп продуктов по вкладу отдельных канцерогенных веществ в общую величину экспозиции установлено, что лидирующие ранговые позиции занимают: по контаминации кадмием – молоко и молочные продукты (34,8 %), мукомольно-крупяные и хлебобулочные изделия (30,9 %), плодоовощная продукция (25,9 %);



Таблица 3

## Содержание металлов-канцерогенов в продуктах питания, мг/кг

Группа продуктов	Показатель	Кадмий	Свинец	Мышьяк
Мукомольно-крупяные и хлебобулочные изделия	$M \pm m$	$0,01189 \pm 0,0021$	$0,00612 \pm 0,00032$	$0,00577 \pm 0,00042$
	Медиана	0,01	0,01	0,01
	90 %	0,014	0,01	0,01
Флодоовощная продукция	$M \pm m$	$0,00597 \pm 0,00081$	$0,00649 \pm 0,00084$	$0,00746 \pm 0,0026$
	Медиана	0,01	0,01	0
	90 %	0,01	0,01	0,01
Масложировая продукция	$M \pm m$	$0,00065 \pm 0,00028$	$0,00313 \pm 0,00134$	$0,00103 \pm 0,00055$
	Медиана	0	0	0
	90 %	0	0,0082	0
Мясо и мясoпродукты	$M \pm m$	$0,00282 \pm 0,00032$	$0,00456 \pm 0,00125$	$0,00282 \pm 0,00031$
	Медиана	0	0	0
	90 %	0,01	0,01	0,01
Молоко и молочные продукты	$M \pm m$	$0,00528 \pm 0,00034$	$0,0055 \pm 0,00041$	$0,00524 \pm 0,00034$
	Медиана	0,01	0,01	0,01
	90 %	0,01	0,01	0,01
Рыбная продукция	$M \pm m$	$0,0084 \pm 0,00177$	$0,02858 \pm 0,00675$	$0,09766 \pm 0,01823$
	Медиана	0	0,01	0,024
	90 %	0,022	0,07	0,256

по содержанию свинца – молоко и молочные продукты (35,3 %), плодoовощная продукция (27,4 %); по мышьяку – рыбная продукция (37,4 %).

С целью оценки вклада канцерогенных загрязнителей пищевых продуктов в риск развития онкологических заболеваний населения были рассчитаны значения индивидуальных канцерогенных рисков (табл. 4).

Суммарный канцерогенный риск при поступлении тяжелых металлов с пищевыми продуктами, рассчитанный по медиане, соответствует предельно допустимому риску, по 90-му процентилю – неприемлем для населения, при этом наибольший удельный вес в суммарный канцерогенный риск вносит мышьяк (рис. 2).

Суммарный индивидуальный канцерогенный риск при поступлении веществ с почвой и пищевыми продуктами в целом по городу неприемлем для населения –  $1,5E-04$  (90-й процентиль). Суммарный популяционный канцерогенный риск для жителей города Оренбурга по 90-му процентилю составил 85 дополнительных случаев к фоновому уровню онкологических заболеваний при экспозиции 70 лет.

На пути действия тяжелых металлов из депонирующих сред – почвы и продуктов питания – основную барьерную роль выполняет желудочно-кишечный тракт. Установлено, что по г. Оренбургу в структуре онкозаболеваемости в зависимости от района проживания злокачественные новообразования (ЗНО) органов пищеварения имеют значимый удельный вес – от 24 до 28 %. Ретроспективный анализ показал статистически достоверный рост заболеваемости ЗНО органов пищеварения за период изучения 2005–2018 гг. ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 3).

При ранжировании первичной заболеваемости ЗНО органов пищеварения по районам города первое ранговое место занимает Ленинский район,

второе – Дзержинский район, третье – Промышленный и четвертое – Центральный район, причем заболеваемость в Ленинском и Дзержинском районах достоверно выше, чем в среднем по г. Оренбургу ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 4

## Индивидуальные канцерогенные риски при поступлении тяжелых металлов с продуктами питания

Вещество	$SF_0^*$	$ICRf^{**} med$	$ICRf^{90\%}$
Кадмий	0,38	$1,6E-05$	$2,0E-05$
Свинец	0,047	$2,0E-06$	$2,7E-06$
Мышьяк	1,5	$4,8E-05$	$1,3E-04$
$SUM CRI^{***}$	–	$6,5E-05$	$1,5E-04$
$PCR^{****}$	–	36	85

Примечание: \* – фактор наклона для перорального пути поступления; \*\* – индивидуальный канцерогенный риск при поступлении химических веществ с продуктами питания; \*\*\* – суммарный канцерогенный риск при поступлении химических веществ с продуктами питания, \*\*\*\* – популяционный канцерогенный риск.

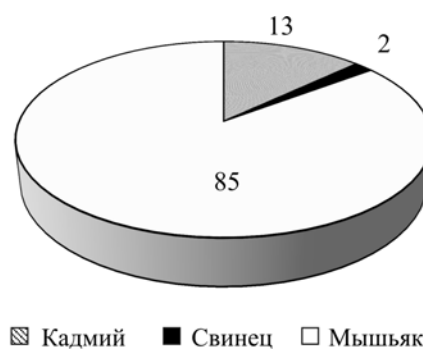


Рис. 2. Структура суммарного канцерогенного риска по 90-му процентилю при поступлении канцерогенных металлов с пищевыми продуктами, %

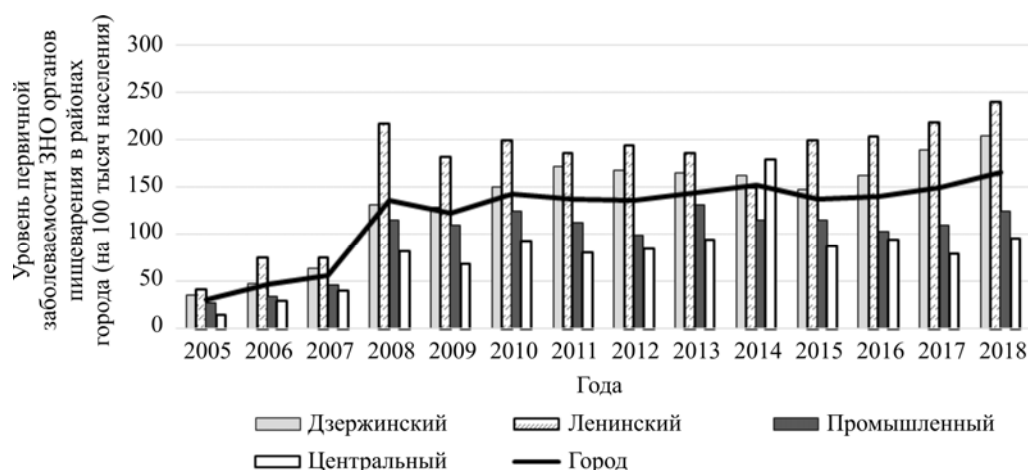


Рис. 3. Динамика первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями органов пищеварения (на 100 тысяч населения) по районам г. Оренбурга за 2005–2018 гг.

Рассчитанные коэффициенты ранговой корреляции Спирмена ( $R$ ) позволили дифференцировать металлы-канцерогены в почве и продуктах питания, влияющие на развитие ЗНО органов пищеварения. Заболеваемость ЗНО органов пищеварения имеет прямую корреляционную статистически значимую связь с концентрацией в почве никеля (подвижная форма) ( $R = 0,33$  для ЗНО пищевода;  $R = 0,35$  для ЗНО желудка), кадмия (валовая форма) ( $R = 0,5$  для ЗНО ободочной кишки), хрома ( $R = 0,55$  для ЗНО прямой кишки;  $R = 0,53$  для ЗНО желчного пузыря и внепеченочных протоков;  $R = 0,5$  для ЗНО поджелудочной железы). Установлена статистически достоверная связь развития злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных протоков, желчного пузыря и внепеченочных протоков, поджелудочной железы с концентрацией мышьяка в пищевых продуктах ( $R = 0,71$ ,  $R = 0,63$  и  $R = 0,45$  соответственно) (табл. 5).

**Выводы.** Суммарный канцерогенный риск при многомаршрутном поступлении тяжелых металлов из депонирующих сред – почвы и пищевых продуктов находится на неприемлемом уровне и составляет  $1,5E-04$ . Суммарный популяционный канцерогенный риск от воздействия тяжелых металлов может достигать 85 дополнительных случаев злокачественных новообразований за период усреднения экспозиции – 70 лет.

Выявлены канцерогенные тяжелые металлы в почве, которые статистически достоверно влияют на возникновение ЗНО органов пищеварения: никель (подвижная форма) – ЗНО пищевода и желудка, кадмий (валовая форма) – ЗНО ободочной кишки, хром VI (подвижные и валовые формы) – ЗНО желчного пузыря, внепеченочных протоков и поджелудочной железы.

Установлена статистически достоверная связь развития злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных протоков, желчного пузыря

Таблица 5

Коэффициенты корреляции между уровнем первичной заболеваемости ЗНО органов пищеварения и химической канцерогенной нагрузкой почвы и пищевых продуктов

Локализация	Канцерогены	Коэффициент Спирмена $R$
<i>Почва</i>		
ЗНО пищевода	Никель (подв.)	0,33*
ЗНО желудка	Никель (подв.)	0,35*
ЗНО желудка	Кобальт (вал.)	0,51
ЗНО желудка	Хром (вал.)	0,8
ЗНО ободочной кишки	Кадмий (вал.)	0,5*
ЗНО прямой кишки	Хром (вал.)	0,55*
ЗНО печени и внутрипеченочных протоков	Хром (вал.)	0,41
ЗНО желчного пузыря и внепеченочных протоков	Хром (подв.)	0,53*
ЗНО поджелудочной железы	Хром (подв.)	0,5*
<i>Пищевые продукты</i>		
ЗНО ободочной кишки	Кадмий	0,31
ЗНО желудка	Свинец	0,32
ЗНО печени и внутрипеченочных протоков	Мышьяк	0,71*
ЗНО желчного пузыря и внепеченочных протоков	Мышьяк	0,63*
ЗНО поджелудочной железы	Мышьяк	0,45*

Примечание: \* – уровень статистической значимости:  $p < 0,05$ .

и внепеченочных протоков, поджелудочной железы с концентрацией мышьяка в пищевых продуктах ( $R = 0,71$ ,  $R = 0,63$  и  $R = 0,45$  соответственно).

Таким образом, отсутствие превышений гигиенических нормативов по содержанию тяжелых металлов, обладающих канцерогенными свойствами, в аккумулирующих средах – почве и продуктах питания не исключает негативного влияния на здоровье

в виде отдаленных последствий и развития злокачественных новообразований у населения.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Ассоциации производителей и поставщиков сантехники.

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

### Список литературы

1. Каргаполов Н.В. Геохимические исследования в городских экосистемах // Социально-экологические технологии. – 2016. – № 3. – С. 31–37.
2. Оценка состояния почв и растительности в районах размещения свалок и полигонов твердых бытовых отходов (обзор) / И.В. Замотаев, И.В. Иванов, П.В. Михеев, В.П. Белобров // Почвоведение. – 2018. – № 7. – С. 907–924. DOI: 10.1134/S0032180X18070109
3. Soil surface temperatures reveal moderation of the urban heat island effect by trees and shrubs / J.L. Edmondson, I. Stott, Z.G. Davies, K.J. Gaston, J.R. Leake // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 33708. DOI: 10.1038/srep33708
4. Human health risks associated with metals from urban soil and road dust in an oilfield area of Southeastern Algeria / M. Benhaddya, A. Boukhelkhal, Y. Halis, M. Hadjel // Arch. Environ. Contam. Toxicol. – 2016. – Vol. 70, № 3. – P. 556–571. DOI: 10.1007/s00244-015-0244-6
5. Жарикова Е.А. Тяжелые металлы в городских почвах: оценка содержания и экологического риска // Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов. – 2021. – Т. 332, № 1. – С. 164–173. DOI: 10.18799/24131830/2021/1/3009
6. Современные особенности контаминации тяжелыми металлами пищевых продуктов, произведенных из местного сырья в экокризисном регионе / С.В. Грищенко, И.С. Грищенко, В.С. Костенко, А.В. Зорькина, Д.Г. Минаков, К.А. Якимова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 283–287.
7. Deposition of mercury in forests across a montane elevation gradient: Elevational and seasonal patterns in methylmercury inputs and production / J.R. Gerson, C.T. Driscoll, J.D. Demers, A.K. Sauer, B.D. Blackwell, M.R. Montesdeoca, J.B. Shanley, D.S. Ross // JGR Biogeosciences. – 2017. – Vol. 122, № 8. – P. 1922–1939. DOI: 10.1002/2016JG003721
8. Еремин В.Н., Решетников М.В., Шешнев А.С. Влияние полигонов захоронения отходов в Саратовской области на санитарное состояние почв // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 117–121. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-2-117-121
9. Оценка качества среды обитания и рисков для здоровья населения г. Закаменска – территории длительного хранения отходов Джидинского вольфрамо-молибденового комбината / С.А. Вековщина, С.В. Клейн, С.С. Ханхарева, Л.В. Макарова, Е.В. Мадеева, А.А. Болошинова // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 15–20. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-1-15-20
10. Urban park soil contamination by potentially harmful elements and human health risk in Peshawar city, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan / S. Khan, S. Munir, M. Sajjad, G. Li // Journal of Geochemical Exploration. – 2016. – Vol. 165. – P. 102–110. DOI: 10.1016/j.gexplo.2016.03.007
11. Chromium and nickel migration study through fine grained soil / S. Kumar, S. Ghosh, S. Mukherjee, S. Sarkar // J. Hazard. Mater. – 2009. – Vol. 170, № 2–3. – P. 1192–1196. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2009.05.097
12. Химическое загрязнение почв города Таганрога как фактор риска для здоровья населения / Г.Т. Айдинов, Б.И. Марченко, Л.А. Дерябкина, Ю.А. Синельникова // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 1. – С. 13–20. DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.02
13. Риск загрязнения почв тяжелыми металлами через газопылевые выбросы / В.Н. Башкин, Р.В. Галиулин, Р.А. Галиulina, А.К. Арабский // Проблемы анализа риска. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 42–49. DOI: 10.32686/1812-5220-2019-16-42-49
14. Каверина Н.В. Трансформация городских почв под влиянием техногенных воздействий // Проблемы региональной экологии. – 2020. – № 4. – С. 113–117. DOI: 10.24411/1728-323X-2020-14113
15. Дерябин А.Н., Унгуриян Т.Н., Бузинов Р.В. Риск здоровью населения, связанный с экспозицией химических веществ почвы // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 18–25. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.02
16. Радомская В.И., Бородин Н.А. Оценка антропогенного загрязнения почвы урбанизированной территории на примере города Благовещенска // Геоэкология. Инженерная геология, гидрогеология, геокриология. – 2019. – № 6. – С. 79–93. DOI: 10.31857/S0869-78092019679-93
17. Al-Saleh I., Abduljabbar M. Heavy metals (lead, cadmium, methylmercury, arsenic) in commonly imported rice grains (*Oryza sativa*) sold in Saudi Arabia and their potential health risk // Int. J. Hyg. Environ. Health. – 2017. – Vol. 220, № 7. – P. 1168–1178. DOI: 10.1016/j.ijheh.2017.07.007
18. Лыжина А.В., Унгуриян Т.Н., Родиманов А.В. Риск здоровью населения при воздействии тяжелых металлов, загрязняющих продовольственное сырье и пищевые продукты // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – Т. 304, № 7. – С. 4–7. DOI: 10.35627/2219-5238/2018-304-7-4-7
19. Cancer mortality and exposure to nickel and chromium compounds in a cohort of Italian electroplaters / V. Sciannameo, F. Ricceri, S. Soldati, C. Scarnato, A. Gerosa, G. Giacomozzi, A. d'Errico // Am. J. Ind. Med. – 2019. – Vol. 62, № 2. – P. 99–110. DOI: 10.1002/ajim.22941
20. Научно-методические аспекты и практический опыт формирования доказательной базы причинения вреда здоровью населения в зоне влияния отходов прошлой экономической деятельности / Н.В. Зайцева, И.В. Май,

С.В. Клейн, С.С. Ханхареев, А.А. Болошинова // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 11. – С. 1038–1044. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-11-1038-1044

21. Assessment of exposure to heavy metals and health risks among residents near Tonglushan mine in Hubei, China / L.-M. Cai, Z.-C. Xu, J.-Y. Qi, Z.-Z. Feng, T.-S. Xiang // Chemosphere. – 2015. – Vol. 127. – P. 127–135. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.01.027

22. Сивухин А.Н., Марков Д.С., Борисова Е.А. Влияние загрязнения почв тяжелыми металлами на здоровье населения Ивановской и Костромской областей // Проблемы региональной экологии. – 2019. – № 3. – С. 81–87. DOI: 10.24411/1728-323X-2019-13081

23. Сравнительный анализ химического загрязнения продуктов питания и показателей здоровья детского населения в Российской Федерации / Ю.Л. Тихонова, О.Ю. Милушкина, М.В. Калиновская, Л.М. Симкалова // Здоровье населения и среда обитания. – 2020. – Т. 322, № 1. – С. 13–18. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-322-1-13-18

24. Loud J.T., Murphy J. Cancer Screening and Early Detection in the 21st Century // Semin. Oncol. Nurs. – 2017. – Vol. 33, № 2. – P. 121–128. DOI: 10.1016/j.soncn.2017.02.002

25. Состояние и тенденции основных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями в Оренбургской области в 2010-е годы / Е.Л. Борщук, Д.Н. Бегун, А.В. Климушкин, Т.В. Бегун, А.М. Куланова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 127. – DOI: 10.17513/spno.30281

26. Hochberg M.E., Noble R.J. A framework for how environment contributes to cancer risk // Ecol. Lett. – 2017. – Vol. 20, № 2. – P. 117–134. DOI: 10.1111/ele.12726

*Гигиеническая оценка канцерогенного риска здоровью населения, ассоциированного с загрязнением депонирующих сред тяжелыми металлами / В.М. Боев, Л.В. Зеленина, Л.Х. Кудусова, Е.А. Кряжева, Д.О. Зеленин // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 17–26. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.02*

UDC 613.26; 614.3; 614.7

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.02.eng



Research article

## HYGIENIC ASSESSMENT OF CARCINOGENIC HEALTH RISKS ASSOCIATED WITH CONTAMINATION OF DEPOSITING MEDIA WITH HEAVY METALS

**V.M. Boev, L.V. Zelenina, L.H. Kudusova, E.A. Kryazheva, D.O. Zelenin**

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

*In nature there are depositing media which are relatively stable macrosystems. Their contamination that occurs due to long-term exposure to contaminants influences population health and this is especially vital for urbanized territories with large city-forming enterprises.*

*Our research goal was to perform hygienic assessment of carcinogenic risks for population health under exposure to heavy metals contained in depositing media.*

© Boev V.M., Zelenina L.V., Kudusova L.H., Kryazheva E.A., Zelenin D.O., 2022

**Victor M. Boev** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored scientist of the RF, Honored worker of the higher education in the Russian Federation, Head of the Common and Communal Hygiene Department (e-mail: k\_com.gig@orgma.ru; tel.: +7 (353) 250-06-06; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3684-1149>).

**Larisa V. Zelenina** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Common and Communal Hygiene Department (e-mail: l.v.zelenina@orgma.ru; tel.: +7 (922) 621-39-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5701-0045>).

**Luiza Kh. Kudusova** – assistant lecturer at the Common and Communal Hygiene Department (e-mail: salihova.luiza@bk.ru; tel.: +7 (353) 250-06-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4036-8873>).

**Elena A. Kryazheva** – Candidate of Medical Sciences, Senior lecturer at the Common and Communal Hygiene Department (e-mail: kryazheva89@inbox.ru; tel.: +7 (353) 250-06-06; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3527-2068>).

**Daniil O. Zelenin** – a fifth-year student of the Faculty of Medicine (e-mail: Deni-1999@mail.ru; tel.: +7 (922) 803-65-88; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2511-6969>).

We analyzed long-term data on contents of heavy metals in such accumulating media as soils and foods collected in 2005–2018. The data were taken from the reports on social and hygienic monitoring and statistical reports provided by the Orenburg Regional Office of the Federal State Statistics Service. Carcinogenic risks were assessed in accordance with the Guide R 2.1.10.1920-04. We used data provided by the territorial section of the National Cancer Registry to analyze prevalence of oncologic diseases of the digestive organs. We performed correlation analysis to examine correlations between the analyzed factors.

The total carcinogenic risk under multi-route introduction of heavy metals from such depositing media as soils and foods has turned out to be unacceptable and amounts to  $1.5E-04$ . The total population carcinogenic risk caused by exposure to heavy metals can reach 85 additional cases of malignant neoplasms over an averaged exposure period which is equal to 70 years.

Heavy metals were detected in soils, nickel, cadmium, and chromium VI included, that produced statistically authentic effects on occurrence of malignant neoplasms in the digestive organs.

We established an authentic correlation between developing malignant neoplasms in the digestive organs and concentrations of arsenic in foods.

We didn't detect any heavy metals with carcinogenic properties in such accumulating media as soils and foods in concentrations deviating from hygienic standards. But still, it doesn't mean there is no negative influence on population health, notably long-term effects and developing malignant neoplasms

**Key words:** soil contamination, foods, heavy metals, carcinogens, morbidity, carcinogenic risk assessment, malignant neoplasms of the digestive organs.

## References

1. Kargaplov N.V. Geochemical studies in city ecosystems. *Sotsial'no-ekologicheskie tekhnologii*, 2016, no. 3, pp. 31–37 (in Russian).
2. Zamotaev I.V., Ivanov I.V., Mikheev P.V., Belobrov V.P. Assessment of the state of soils and vegetation in areas of landfills and municipal solid waste sites (a review). *Eurasian soil science*, 2018, vol. 51, no. 7, pp. 827–842. DOI: 10.1134/S1064229318070104
3. Edmondson J.L., Stott I., Davies Z.G., Gaston K.J., Leake J.R. Soil surface temperatures reveal moderation of the urban heat island effect by trees and shrubs. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 33708. DOI: 10.1038/srep33708
4. Benhaddya M., Boukheikh A., Halis Y., Hadjel M. Human health risks associated with metals from urban soil and road dust in an oilfield area of Southeastern Algeria. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 2016, vol. 70, no. 3, pp. 556–571. DOI: 10.1007/s00244-015-0244-6
5. Zharikova E.A. Assessment of heavy metals content and environmental risk in urban soils. *Izvestiya Tomskogo politekhnicheskogo universiteta. Inzhiniring geosursov*, 2021, vol. 332, no. 1, pp. 164–173. DOI: 10.18799/24131830/2021/1/3009 (in Russian).
6. Grishchenko S.V., Grishchenko I.S., Kostenko V.S., Zor'kina A.V., Minakov D.G., Yakimova K.A. Sovremennye osobennosti kontaminatsii tyazhelyimi metallami pishchevykh produktov, proizvedennykh iz mestnogo syr'ya v ekokrizisnom regione [Contemporary peculiarities of contamination with heavy metals of food products produced from local raw materials in the ecocrisis region]. *Vestnik gigieny i epidemiologii*, 2017, vol. 21, no. 4, pp. 283–287 (in Russian).
7. Gerson J.R., Driscoll C.T., Demers J.D., Sauer A.K., Blackwell B.D., Montesdeoca M.R., Shanley J.B., Ross D.S. Deposition of mercury in forests across a montane elevation gradient: Elevational and seasonal patterns in methylmercury inputs and production. *JGR Biogeosciences*, 2017, vol. 122, no. 8, pp. 1922–1939. DOI: 10.1002/2016JG003721
8. Eremin V.N., Reshetnikov M.V., Sheshnev A.S. Impact of waste landfills in the Saratov region on the sanitary condition of the soil. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 2, pp. 117–121. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-2-117-121 (in Russian).
9. Vekovshina S.A., Kleyn S.V., Hankhareev S.S., Makarova L.V., Madeeva E.V., Boloshinova A.A. The assessment of environmental quality and risks for the population of the city of Zakamensk – territory of long-term storage of waste of Dzhydinsky tungsten-molybdenum combine. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 1, pp. 15–20. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-1-15-20 (in Russian).
10. Khan S., Munir S., Sajjad M., Li G. Urban park soil contamination by potentially harmful elements and human health risk in Peshawar city, Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Journal of Geochemical Exploration*, 2016, vol. 165, pp. 102–110. DOI: 10.1016/j.gexplo.2016.03.007
11. Kumar S., Ghosh S., Mukherjee S., Sarkar S. Chromium and nickel migration study through fine grained soil. *J. Hazard. Mater.*, 2009, vol. 170, no. 2-3, pp. 1192–1196. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2009.05.097
12. Aydinov G.T., Marchenko B.I., Deryabkina L.A., Sinelnikova Yu.A. Chemical factors of soil pollution in Taganrog as population health risk factors. *Health Risk Analysis*, 2017, no. 1, pp. 13–20. DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.02.eng
13. Bashkin V.N., Galiulin R.V., Galiulina R.A., Arabsky A.K. Risk of soil contamination by heavy metals through gas-dust emissions. *Problemy analiza riska*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 42–49. DOI: 10.32686/1812-5220-2019-16-42-49 (in Russian).
14. Kaverina N.V. Transformation of urban soils under technogenic impacts. *Problemy regional'noi ekologii*, 2020, no. 4, pp. 113–117. DOI: 10.24411/1728-323X-2020-14113 (in Russian).
15. Deryabin A.N., Unguryanu T.N., Buzinov R.V. Population health risk caused by exposure to chemicals in soils. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 18–25. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.02.eng
16. Radomskaya V.I., Borodina N.A. Assessment of anthropogenic contamination in an urban territory by the example of Blagoveshchensk city. *Geoekologiya. Inzhenernaya geologiya, gidrogeologiya, geokriologiya*, 2019, no. 6, pp. 79–93. DOI: 10.31857/S0869-78092019679-93 (in Russian).
17. Al-Saleh I., Abduljabbar M. Heavy metals (lead, cadmium, methylmercury, arsenic) in commonly imported rice grains (*Oryza sativa*) sold in Saudi Arabia and their potential health risk. *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, 2017, vol. 220, no. 7, pp. 1168–1178. DOI: 10.1016/j.ijheh.2017.07.007

18. Lyzhina A.V., Unguryanu T.N., Rodimanov A.V. Health risk assessment associated with contamination by heavy metals of food products. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, no. 7 (304), pp. 4–7. DOI: 10.35627/2219-5238/2018-304-7-4-7 (in Russian).
19. Ciannamero V., Ricceri F., Soldati S., Scarnato C., Gerosa A., Giacomozzi G., d'Errico A. Cancer mortality and exposure to nickel and chromium compounds in a cohort of Italian by electroplaters. *Am. J. Ind. Med.*, 2019, vol. 62, no. 2, pp. 99–110. DOI: 10.1002/ajim.22941
20. Zaitseva N.V., May I.V., Klein S.V., Khankharev S.S., Boloshinova A.A. Scientific and methodological aspects and practical experience for the formation of the evidential base of hazard to health in the population in the zone of influence of waste from the past economic activity. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 11, pp. 1038–1044. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-11-1038-1044 (in Russian).
21. Cai L.-M., Xu Z.-C., Qi J.-Y., Feng Z.-Z., Xiang T.-S. Assessment of exposure to heavy metals and health risks among residents near Tonglushan mine in Hubei, China. *Chemosphere*, 2015, vol. 127, pp. 127–135. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.01.027
22. Sivukhin A.N., Markov D.S., Borisova E.A. Influence of soil contamination with heavy metals on the population health of the Ivanovo and Kostroma regions. *Problemy regional'noi ekologii*, 2019, no. 3, pp. 81–87. DOI: 10.24411/1728-323X-2019-13081 (in Russian).
23. Tikhonova Yu.L., Milushkina O.Yu., Kalinovskaya M.V., Simkalova L.M. The comparative analysis of chemical contamination of food and children's health indices in the Russian Federation. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2020, vol. 322, no. 1, pp. 13–18. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-322-1-13-18 (in Russian).
24. Loud J.T., Murphy J. Cancer Screening and Early Detection in the 21st Century. *Semin. Oncol. Nurs.*, 2017, vol. 33, no. 2, pp. 121–128. DOI: 10.1016/j.soncn.2017.02.002
25. Borschuk E.L., Begun D.N., Klimushkin A.V., Begun T.V., Kulanova A.M. Status and trends of main indicators cancer incidence in the Orenburg region in the 2010s. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2020, no. 6, pp. 127. DOI: 10.17513/spno.30281
26. Hochberg M.E., Noble R.J. A framework for how environment contributes to cancer risk. *Ecol. Lett.*, 2017, no. 20, pp. 117–134. DOI: 10.1111/ele.12726

*Boev V.M., Zelenina L.V., Kudusova L.H., Kryazheva E.A., Zelenin D.O. Hygienic assessment of carcinogenic health risks associated with contamination of depositing media with heavy metals. Health Risk Analysis, 2022, no. 1, pp. 17–26. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.02.eng*

Получена: 18.11.2021

Одобрена: 08.02.2022

Принята к публикации: 11.03.2022



Научная статья

**ОЦЕНКА КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ 3,4-БЕНЗ(А)ПИРЕНА В ПОЧВЕ ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА****Л.А. Дерябкина<sup>1</sup>, Б.И. Марченко<sup>2</sup>, К.С. Тарасенко<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области – филиал в городе Таганроге, Россия, 347930, г. Таганрог, Большой проспект, 16а<sup>2</sup>Южный федеральный университет, Россия, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105/42

Характерными для селитебных территорий урбанистических экологических систем, формируемых в границах крупных индустриальных городов, являются выраженные деструктивные изменения в почвах. Высокие уровни содержания в почве супертоксикантов и ксенобиотиков, включая полициклические ароматические углеводороды, обуславливают высокий потенциальный риск для здоровья городского населения.

Осуществлена оценка канцерогенного риска, обусловленного повышенным содержанием 3,4-бенз(а)пирена в почве промышленного города Таганрога Ростовской области с населением около 250 тысяч человек, включая оценку индивидуального и популяционного риска. Основаниями, определяющими актуальность проведения настоящего исследования, являются, во-первых, сверхнормативное содержание 3,4-бенз(а)пирена в почвах селитебных территорий и, во-вторых, стабильно высокие уровни заболеваемости населения города злокачественными новообразованиями.

В данном исследовании использованы результаты определения содержания 3,4-бенз(а)пирена в 384 пробах почвы, отобранных за период 2013–2020 гг. в 19 мониторинговых точках (жилые массивы вблизи перекрестков с интенсивным движением, зоны отдыха и территории дошкольных образовательных учреждений), которые регламентированы стандартом проведения социально-гигиенического мониторинга в Ростовской области. Установлено, что 3,4-бенз(а)пирен является приоритетным поллютантом для городских почв при его доле вклада в комплексный показатель загрязнения ( $K_{\text{почва}}$ ) 55,25 %. Превышение предельно допустимой концентрации по содержанию в почве 3,4-бенз(а)пирена зарегистрировано в 65,63 % исследованных проб почвы при его средней и максимальной концентрациях 2,298 и 45,525 ПДК соответственно. Выполненная оценка индивидуального многомаршрутного канцерогенного риска (CR), обусловленного содержащимся в почве 3,4-бенз(а)пиреном, свидетельствует о его высоком уровне ( $2,4606 \cdot 10^{-3}$ ) при приоритетном значении ингаляционного пути поступления (94,84 %).

**Ключевые слова:** социально-гигиенический мониторинг, риск здоровью, химическое загрязнение почв, 3,4-бенз(а)пирен, злокачественные новообразования, оценка канцерогенного риска.

Для большинства промышленных городов характерны выраженные деструктивные процессы в почвах селитебных территорий, обусловленные химическим загрязнением. Высокое содержание техногенных токсикантов, включая ксенобиотики, в поверхностном горизонте почв городских ландшафтов, которые являются открытыми системами и тесно взаимосвязаны с атмосферой и гидросферой, является высокоинформативным геохимическим показателем степени их деградации под воздействием антропогенной техногенной нагрузки. Этот показатель следует учитывать при изучении нарушений здоровья жителей городов, в том числе в части злокачественных новообразований. К числу наиболее значимых показателей при гигиенической

и экологической характеристике почв урбанизированных территорий относится содержание в них полициклических ароматических углеводородов (полиаренов, ПАУ), что связано с канцерогенной и мутагенной активностью многих из этих соединений, обуславливающей высокие риски для здоровья населения [1–6]. В Российской Федерации как универсальный индикатор и основной маркер контаминации компонентов окружающей среды ПАУ как за счет антропогенных техногенных, так и природных источников рассматривается относящийся к первому классу опасности канцероген и мутаген 3,4-бенз(а)пирен, а организация дополнительного контроля за его содержанием – как актуальное направление совершенствования системы социально-

© Дерябкина Л.А., Марченко Б.И., Тарасенко К.С., 2022

**Дерябкина Людмила Александровна** – кандидат медицинских наук, главный врач филиала (e-mail: tagcgse@pbox.ttn.ru; тел.: 8 (863) 464-29-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0790-0365>).

**Марченко Борис Игоревич** – доктор медицинских наук, доцент, профессор Института нанотехнологий, электроники и приборостроения (e-mail: [borismarch@gmail.com](mailto:borismarch@gmail.com); тел.: 8 (863) 437-16-24; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6173-329X>).

**Тарасенко Карина Сергеевна** – аспирант Института нанотехнологий, электроники и приборостроения (e-mail: [ktarasenko.sfedu@gmail.com](mailto:ktarasenko.sfedu@gmail.com); тел.: 8 (863) 437-16-24; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1279-7200>).



гигиенического мониторинга территорий крупных городов [3, 7]. Существенный вклад в эмиссию ПАУ в городах, наряду с промышленными источниками и предприятиями энергетической отрасли, вносят выбросы автотранспорта из-за неполного сжигания топлива в двигателях внутреннего сгорания, истирание дорожного покрытия и шин [8–16]. В Ростовской области наиболее мощным предприятием энергетической отрасли и одним из основных источников выбросов полиаренов в окружающую среду является Новочеркасская гидрорециркуляционная электростанция (ГРЭС). В зоне влияния объекта этот факт подтверждается результатами мониторинга почв в части уровня определения содержания 3,4-бенз(а)пирена в вегетативной и корневой частях растительности, расположенной в зоне влияния данного предприятия [17]. Существенный вклад в загрязнение окружающей среды способны вносить ПАУ, интенсивно продуцируемые при печном отоплении, особенно в случае использования угля в качестве топлива, а также поступающие из различных природных источников [18–24]. Почвы являют собой депо для полиаренов. Доказано, что непосредственной седиментации опасных примесей на поверхность почвы из атмосферного воздуха, а также с атмосферными осадками подвергается лишь часть веществ. Свыше половины данных соединений первично аккумулируется в растениях и попадает в почву после завершения вегетационного периода [25, 26]. Процессы поглощения ПАУ из почв через корни сельскохозяйственных растений обуславливают включение их через продукцию растениеводства в трофические цепи с выраженным эффектом биомagnификации. Кроме этого, активно аккумулируя данные поллютанты, почва служит источником вторичного загрязнения атмосферного воздуха и воды [27]. Таким образом, результаты мониторинга содержания 3,4-бенз(а)пирена в городских почвах являются высокоинформативными интегральными показателями для объективной характеристики эколого-гигиенического состояния территории при ведении социально-гигиенического мониторинга и в системе экоаналитики [28].

В качестве объекта исследования выбран г. Таганрог – промышленный центр Ростовской области с населением около 250 тысяч человек, характеризующийся стабильно неблагоприятной ситуацией по онкологической заболеваемости [29]. Так, среднемноголетний показатель частоты по сумме локализаций злокачественных новообразований за последние 15 лет равен  $480,11 \text{ ‰}_{0000}$ , что превышает аналогичный показатель для городского населения Ростовской области ( $373,98 \text{ ‰}_{0000}$ ) в 1,28 раза и соответствует первому ранговому месту среди городов областного подчинения. Среднегодовой темп прироста многолетней тенденции общей онкологической заболеваемости населения Таганрога за 2006–2020 гг. составляет  $+0,28 \text{ ‰}$ . Устойчивые тенденции к росту частоты сформиро-

вались по таким локализациям злокачественных новообразований, как полость рта и глотки (при среднегодовом темпе прироста многолетней тенденции  $+1,15 \text{ ‰}$ ), прямая кишка ( $+0,57 \text{ ‰}$ ), кожа без учета меланомы ( $+1,89 \text{ ‰}$ ), молочная железа ( $+1,95 \text{ ‰}$ ), шейка матки ( $+3,44 \text{ ‰}$ ), предстательная железа ( $+3,95 \text{ ‰}$ ), щитовидная железа ( $+4,42 \text{ ‰}$ ) и злокачественные лимфомы ( $+1,04 \text{ ‰}$ ). Первое ранговое место в структуре онкологической патологии занимают злокачественные новообразования кожи (без меланомы) при их удельном весе  $15,08 \text{ ‰}$ , второе – злокачественные новообразования молочной железы ( $12,50 \text{ ‰}$ ), третье – злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легкого ( $9,14 \text{ ‰}$ ). Затем следуют злокачественные новообразования ободочной кишки, предстательной железы и желудка –  $6,84$ ;  $6,14$  и  $6,04 \text{ ‰}$  соответственно. В многолетней динамике частота злокачественных новообразований возросла в 2,06 раза – с  $260,35 \text{ ‰}_{0000}$  в 1986 г. до максимального зарегистрированного показателя в 2017 г. –  $535,77 \text{ ‰}_{0000}$  (рисунок).

**Цель исследования** – оценка индивидуального и популяционного канцерогенного риска, обусловленного повышенным содержанием 3,4-бенз(а)пирена в почвах селитебных территорий промышленного города Таганрога Ростовской области на основе данных социально-гигиенического мониторинга за период 2013–2020 гг.

**Материалы и методы.** В работе применены результаты исследований 384 проб почвы на содержание 3,4-бенз(а)пирена, а также сведения отчетных форм № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» за 1985–2015 гг. и № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» за 2016–2020 гг.

Отбор проб почвы в 2013–2020 гг. осуществлялся в 19 мониторинговых точках, относящихся к селитебным территориям вблизи перекрестков с интенсивным движением автомобильного транспорта (8), территориям муниципальных дошкольных образовательных учреждений (8) и зонам рекреации в границах города Таганрога (3) – набережная, парк и пляж. Определение массовой концентрации 3,4-бенз(а)пирена в почве производилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на стационарном хроматографе жидкостном «Стайер» с флуориметрическим детектором. При оценке долевого вклада 3,4-бенз(а)пирена в суммарное загрязнение почвы проводился расчет значений частных показателей содержания определяемых поллютантов (в ПДК), их коэффициентов концентрации с учетом региональных фоновых уровней ( $F$ ), комплексного показателя загрязнения почвы ( $K_{\text{почва}}$ ) и суммарного коэффициента техногенного загрязнения ( $Z_c$ ). В качестве региональных для Ростовской области фоновых уровней содержания 3,4-бенз(а)пирена в черноземе обыкновенном приняты результаты исследований, выполненных сотрудниками Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Южного

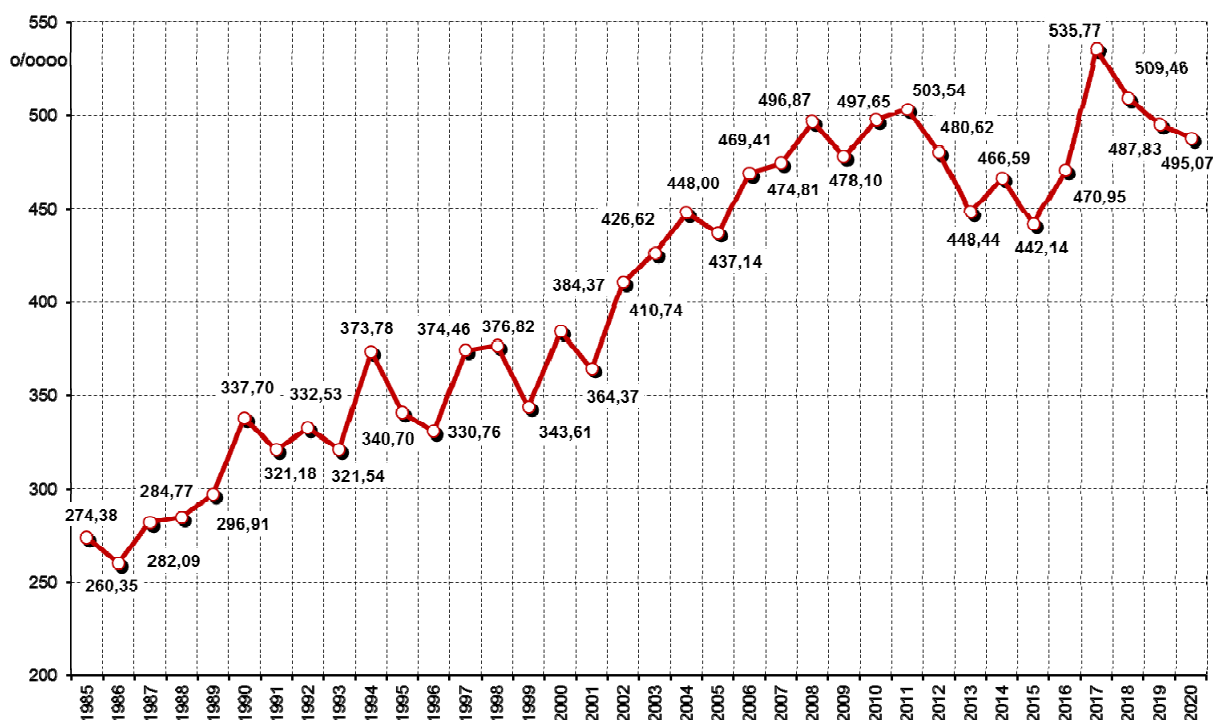


Рис. Динамика общей онкологической заболеваемости населения в г. Таганроге Ростовской области за период 1985–2020 гг.

федерального университета на территории Государственного почвенного заповедника «Персиановская заповедная степь». Оценка канцерогенного риска осуществлена в соответствии с Р 2.1.10.1920-04<sup>1</sup>.

При формировании баз данных и их статистической обработке применялось специализированное программное обеспечение собственной разработки, включая программный комплекс Turbo oncologist, version 2.01, реализующий алгоритмы ретроспективного эпидемиологического анализа частоты, структуры, многолетней динамики и пространственной характеристики на основе методов частной и комплексной оценки реального (эпидемиологического) риска; программный комплекс Turbo Dynamics, version 1.02: трендовый анализ многолетней динамики, среднесрочное экстраполяционное прогнозирование и моделирование, нелинейный регрессионный и корреляционный анализ; а также профессиональный пакет статистических программ IBM SPSS Statistics (Statistical Package for Social Science), version 19.0.

**Результаты и их обсуждение.** Исследования, охватывающие период 2013–2020 гг., свидетельствуют о крайне высокой степени загрязнения почв Таганрога 3,4-бенз(а)пиреном. Так, из 384 исследованных проб превышение ПДК (0,02 мг/кг) выявлено в  $65,63 \pm 4,78$  % случаев при средней фактической концентрации данного поллютанта  $0,0460 \pm 0,0103$  мг/кг (2,298 ПДК). При этом максимальное зарегистриро-

ванное содержание 3,4-бенз(а)пирена составляет 0,9105 мг/кг (45,525 ПДК). Установлена приоритетная роль данного поллютанта в загрязнении городских почв при его долевом вкладе в  $K_{\text{почва}}$ , составляющем 55,25 % (табл. 1).

Наиболее высокая степень загрязнения 3,4-бенз(а)пиреном приходится на почву селитебных территорий, расположенных вблизи от перекрестков с интенсивным движением автотранспорта (первая группа мониторинговых точек), где удельный вес проб с превышением ПДК за последние восемь лет равен  $71,60 \pm 5,64$  %, а среднее содержание данного поллютанта –  $0,0475 \pm 0,0103$  мг/кг (2,376 ПДК). На втором ранговом месте по частоте превышения ПДК находится почва зон рекреации ( $58,72 \pm 9,45$  %), однако среднее содержание 3,4-бенз(а)пирена здесь оказалось даже выше, чем для первой группы мониторинговых точек ( $0,0498 \pm 0,0241$  мг/кг). Среди зон рекреации с крайне высоким уровнем загрязнения почвы 3,4-бенз(а)пиреном (до 45,525 ПДК) выделяется парк «Приморский», находящийся в зоне влияния основных производственных цехов ныне не существующего крупного предприятия сельскохозяйственного машиностроения – АО «Таганрогский комбайновый завод» и ОАО «Кирпичник». Таким образом, по среднему содержанию 3,4-бенз(а)пирена в соответствии с критериями оценки степени химического загрязнения СанПиН 2.1.7.1287-03<sup>2</sup>

<sup>1</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>2</sup> СанПиН 2.1.7.1287-03. Санитарно-эпидемиологические требования к качеству почвы: Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 16 с.

Таблица 1

Показатели загрязнения 3,4-бенз(а)пиреном почв г. Таганрога Ростовской области в динамике за период 2013–2020 гг.

Показатель	Год наблюдения								2013–2020 гг.
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
Доля проб с превышением ПДК, %	72,9	70,8	52,1	62,5	79,2	58,3	66,7	62,5	65,63 ± 4,78
Наибольшая концентрация, мг/кг	0,3710	0,1542	0,7610	0,9105	0,1799	0,2170	0,0440	0,1710	0,9105
Показатель загрязнения ( $I_{\max}$ , ПДК)	18,550	7,710	38,050	45,525	8,995	10,850	2,200	8,550	45,525
Среднегодовая концентрация ( $C_{\text{ave}}$ , мг/кг)	0,0484	0,0514	0,0471	0,0511	0,0476	0,0510	0,0227	0,0484	0,0460 ± 0,0103
Показатель загрязнения ( $I_{\text{ave}}$ , ПДК)	2,422	2,570	2,353	2,553	2,382	2,550	1,136	2,422	2,298
$K_{\text{почва}}$	4,312	4,590	4,113	4,535	4,248	4,806	3,026	4,312	4,160
Долевой вклад в $K_{\text{почва}}$ (%)	56,17	56,00	57,20	56,29	56,06	53,05	37,55	56,17	55,25
Суммарный коэффициент техногенного загрязнения ( $Z_c$ )	6,651	7,120	6,496	7,117	6,890	6,301	6,651	6,651	6,978

Таблица 2

Показатели загрязнения 3,4-бенз(а)пиреном почв г. Таганрога в различных типах мониторинговых точек за период 2013–2020 гг.

Показатель	Всего по мониторинговым точкам	В том числе		
		селитебные территории с интенсивным движением автомобильного транспорта	зоны рекреации (набережная, парк)	территории дошкольных образовательных учреждений
Число отобранных проб почвы	384	250	109	25
Доля проб с превышением ПДК (%)	65,6 ± 4,8	71,6 ± 5,6	58,7 ± 9,5	36,0 ± 19,8
Средняя концентрация ( $C_{\text{ave}}$ , мг/кг)	0,0460 ± 0,0103	0,0475 ± 0,0103	0,0498 ± 0,0241	0,0176 ± 0,0094
Показатель загрязнения по средней концентрации ( $I_{\text{ave}}$ , ПДК)	2,298	2,376	2,492	0,882
Нижняя доверительная граница средней концентрации ( $p < 0,05$ )	0,0357	0,0372	0,0256	0,0082
Верхняя доверительная граница средней концентрации ( $p < 0,05$ )	0,0563	0,0579	0,0740	0,0270
Минимальная концентрация ( $C_{\min}$ , мг/кг)	0,0026	0,0038	0,0026	0,0040
Показатель загрязнения по минимальной концентрации ( $I_{\min}$ , ПДК)	0,130	0,190	0,130	0,200
Максимальная концентрация ( $C_{\max}$ , мг/кг)	0,9105	0,7610	0,9105	0,0621
Показатель загрязнения по максимальной концентрации ( $I_{\max}$ , ПДК)	45,525	38,050	45,525	3,105

почва в первой и второй группах мониторинговых точек может быть отнесена к категории загрязнения «опасная». Для контрольных мониторинговых точек третьей группы, которые расположены на территориях муниципальных дошкольных образовательных учреждений, удельный вес проб почвы с превышением ПДК составляет 36,00 ± 19,81 % при среднем содержании 3,4-бенз(а)пирена 0,0176 ± 0,0094 мг/кг (0,882 ПДК) и максимальном содержании его, не превышающем 3,105 ПДК (табл. 2).

Высокая актуальность оценки связанного с химическим загрязнением городской почвы канцерогенного риска при ведении социально-гигиенического мониторинга определяется тем, что значительная часть селитебных территорий Таганрога представлена частной застройкой с приусадебными участками, на которых выращиваемая сельскохозяйственная продукция (овощи, фрукты, ягоды и др.) с высокой степенью вероятности контаминирована присутствующим в городской почве 3,4-бенз(а)пиреном.

Оценка канцерогенного риска, связанного с высоким содержанием в городской почве 3,4-бенз(а)пирена, проведена по результатам лабораторных исследований за период 2013–2020 гг. Согласно рекомендациям [30–33], оценка канцерогенного риска выполнялась с учетом обоснованных максимальных экспозиций, рассчитанных на основе верхних 95%-ных доверительных границ средних концентраций 3,4-бенз(а)пирена.

Показатели индивидуального многомаршрутного канцерогенного риска ( $CR$ ) в соответствии со сценарием селитебной зоны рассчитывались как суммы показателей канцерогенных рисков, обусловленных воздействием содержащегося в почве мониторинговых точек опробования 3,4-бенз(а)пирена, при реализации перорального ( $CR_o$ ), ингаляционного ( $CR_i$ ) и кожного ( $CR_d$ ) путей поступления в организм.

При расчете индивидуального канцерогенного риска за счет перорального пути поступления 3,4-бенз(а)пирена из почвы ( $CR_o$ ) было применено значе-

ние фактора наклона ( $SF_o$ ) равно  $7,3 \text{ (мг/(кг·день))}^{-1}$ . Величины  $CR_o$  для отдельных календарных годов периода наблюдения варьировались в диапазоне от  $2,8312 \cdot 10^{-5}$  до  $6,4046 \cdot 10^{-5}$ , а среднемноголетний уровень  $CR_o$ , рассчитанный на основе верхней доверительной границы ( $p < 0,05$ ) средней концентрации 3,4-бенз(а)пирена, оказался равен  $7,2075 \cdot 10^{-5}$  (табл. 3).

Таким образом,  $CR_o$  соответствует второму диапазону пожизненного индивидуального риска (предельно допустимому риску или верхней границе приемлемого риска), что определяет необходимость осуществления постоянного контроля. Долевое участие  $CR_o$  в структуре индивидуального многомаршрутного канцерогенного риска ( $CR$ ) составляет 2,93 %. Пожизненный популяционный канцерогенный риск (дополнительное по отношению к фоновому абсолютное число случаев злокачественных новообразований способных возникнуть на протяжении периода средней продолжительности жизни человека, равной 70 годам, из расчета на среднюю численность населения г. Таганрога 252 309 человек) при пероральном пути поступления 3,4-бенз(а)пирена из почвы ( $PCR_o$ ) соответствует 18 случаям. Соответственно годовой популяционный канцерогенный риск на 100 тысяч населения составляет  $0,103 \text{ ‰}$ , а долевое участие 3,4-бенз(а)пирена почвы в формировании общей онкологической заболеваемости при пероральном пути поступления – 0,021 % (табл. 4).

В связи с недоступностью данных о коэффициенте абсорбции (GIABS) для 3,4-бенз(а)пирена его величина была принята равной 1,0, что соответствует 100%-ному поступлению данного поллютанта в организм [30, 31]. Поэтому при расчете индивидуального канцерогенного риска за счет кожного пути поступления значение фактора наклона ( $SF_d$ ) было приравнено к величине фактора наклона при пероральном пути поступления ( $SF_o$ ), т.е. к  $7,3 \text{ (мг/(кг·день))}^{-1}$ . Значения годовых показателей индивидуального канцерогенного риска при кожном пути поступления ( $CR_d$ ) за последние восемь лет варьировались в пределах от  $2,1517 \cdot 10^{-5}$  до  $4,8675 \cdot 10^{-5}$  при его среднемноголетнем уровне  $5,4777 \cdot 10^{-5}$  (второй диапазон пожизненного индивидуального риска). Удельный вес  $CR_d$  в индивидуальном многомаршрутном канцерогенном риске ( $CR$ ) равен 2,23 %. Пожизненный популяционный канцерогенный риск ( $PCR_d$ ) для населения г. Таганрога соответствует 14 случаям за 70 лет, годовой популяционный канцерогенный риск на 100 тысяч населения –  $0,078 \text{ ‰}$ , долевое участие 3,4-бенз(а)пирена почвы в формировании общей онкологической заболеваемости за счет кожного пути поступления – 0,016 %.

При оценке индивидуального канцерогенного риска за счет ингаляционного пути поступления 3,4-бенз(а)пирена из почвы ( $CR_i$ ) был применен фактор

Таблица 3

Канцерогенный риск здоровью населения г. Таганрога Ростовской области, обусловленный содержанием 3,4-бенз(а)пирена (3,4-БП) в почве за период 2013–2020 гг.

Показатель канцерогенного риска	Индивидуальный многомаршрутный канцерогенный риск	Канцерогенный риск, обусловленный воздействием содержащегося в почве 3,4-БП (сценарий селитебной зоны)		
		при пероральном пути поступления ( $CR_o$ )	при ингаляционном пути поступления ( $CR_i$ )	при кожном пути поступления ( $CR_d$ )
Риск по средним концентрациям за 2013–2020 гг.	$2,0203 \cdot 10^{-3}$	$5,9179 \cdot 10^{-5}$	$1,9161 \cdot 10^{-3}$	$4,4976 \cdot 10^{-5}$
Риск по верхним доверительным границам средних концентраций за 2013–2020 гг.	$2,4606 \cdot 10^{-3}$	$7,2075 \cdot 10^{-5}$	$2,3337 \cdot 10^{-3}$	$5,4777 \cdot 10^{-5}$
Структура канцерогенного риска, %	100,00	2,93	94,84	2,23

Таблица 4

Популяционный канцерогенный риск по верхним доверительным границам средних концентраций ( $p < 0,05$ ) за период 2013–2020 гг.

Показатель	Суммарный риск ( $PCR$ )	При пероральном пути поступления ( $PCR_o$ )	При ингаляционном пути поступления ( $PCR_i$ )	При кожном пути поступления ( $PCR_d$ )
Ожидаемое число случаев злокачественных новообразований на протяжении всей жизни (70 лет) из расчета на численность населения 252309	621	18	589	14
Годовой популяционный канцерогенный риск на 100 тысяч населения	3,515	0,103	3,334	0,078
Вклад 3,4-БП в почву в онкологическую заболеваемость, %	0,729	0,021	0,692	0,016

наклона ( $SF_i$ ), равный  $3,9 \text{ (мг/ (кг·день))}^{-1}$ , а при расчете фактора его испарения из почвы ( $VF$ ) – величина  $0,034 \text{ Па·м}^3/\text{моль}$  – в качестве значения константы закона Генри. Установлено, что годовые показатели  $CR_i$  варьировались в пределах от  $9,1672 \cdot 10^{-4}$  до  $2,0737 \cdot 10^{-3}$ , а  $CR$  – от  $9,6655 \cdot 10^{-4}$  до  $2,1865 \cdot 10^{-3}$  при их среднееголетних значениях  $2,3337 \cdot 10^{-3}$  и  $2,4606 \cdot 10^{-3}$  соответственно, что согласуется с четвертым диапазоном риска (более  $1,0 \cdot 10^{-3}$ ) – *De manifestis Risk*, неприемлемым ни для населения, ни для профессиональных групп. Таким образом, ингаляционный путь поступления 3,4-бенз(а)пирена из почвы является приоритетным при долевом участии  $CR_i$  в формировании индивидуального многомаршрутного канцерогенного риска ( $CR$ ), равного 94,84 %. Пожизненный популяционный канцерогенный риск для населения г. Таганрога за счет ингаляционного пути поступления 3,4-бенз(а)пирена из почвы ( $PCR_i$ ) равен 589 случаям за 70 лет, пожизненный многомаршрутный популяционный канцерогенный риск ( $PCR$ ) – 621 случаю; годовые популяционные канцерогенные риски на 100 тысяч населения – 3,334 и 3,515  $\text{‰}_{0000}$  соответственно при долевом участии 3,4-бенз(а)пирена почвы в формировании общей онкологической заболеваемости – 0,692 и 0,729 % соответственно (см. табл. 4).

**Выводы.** Таким образом, подтвержден существенный уровень контаминации почв г. Таганрога 3,4-бенз(а)пиреном и обусловленный данным поллютантом высокий канцерогенный риск. Специфические особенности данного соединения (тенденции

к аккумуляции в почве и персистентность с продолжительным сохранением биологической активности; возможность вторичного загрязнения атмосферного воздуха, а также попадания в трофические цепи через корневую систему сельскохозяйственных культур; доказанное канцерогенное, мутагенное и тератогенное воздействие на человека) определяют целесообразность включения динамического наблюдения за содержанием 3,4-бенз(а)пирена в перечень обязательных исследований почвы при ведении социально-гигиенического мониторинга. К перспективным направлениям совершенствования информационно-аналитического обеспечения гигиенической оценки химического загрязнения почв в системе социально-гигиенического мониторинга относится интегрирование профильных баз данных в региональные геоинформационные системы (ГИС) и программные средства с выходом на оценку риска развития канцерогенных эффектов, обусловленных химическим загрязнением почв в Ростовской области. При условии включения в программу региональной системы социально-гигиенического мониторинга планируется осуществление выборочных исследований по содержанию 3,4-бенз(а)пирена в растениеводческой продукции (овощи, фрукты), выращенной на приусадебных участках на территории г. Таганрога.

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

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

### Список литературы

1. Онищенко Г.Г. Химическая безопасность – важнейшая составляющая санитарно-эпидемиологического благополучия населения // Токсикологический вестник. – 2014. – № 1. – С. 2–6.
2. Унгурану Т.Н., Гудков А.Б., Никанов А.Н. Оценка риска для здоровья городского населения при воздействии контаминантов почвы // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – Т. 42, № 1. – С. 101–105.
3. Гармонизация гигиенических нормативов для приоритетных загрязнителей почвы с международными рекомендациями / И.А. Крятов, Н.И. Тонкопий, М.А. Водянова, О.В. Ушакова, Л.Г. Донерьян, И.С. Евсеева, И.С. Матвеева, Д.И. Ушаков // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 7. – С. 42–48.
4. Унгурану Т.Н., Новиков С.М. Подходы к оценке риска для здоровья при воздействии химических веществ с учетом возрастных особенностей // Гигиена и санитария. – 2012. – Т. 91, № 5. – С. 98–101.
5. Анализ канцерогенного риска при воздействии факторов окружающей среды на здоровье населения крупного промышленного города и заболеваемость злокачественными новообразованиями / В.М. Боев, Л.В. Зеленина, Д.А. Кряжев, Л.М. Тулина, А.А. Неплохов // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2016. – Т. 279, № 6. – С. 4–7.
6. City air pollution of polycyclic aromatic hydrocarbons and other mutagens: occurrence, sources and health effects / T. Nielsen, H.E. Jorgensen, J.C. Larsen, M. Poulsen // Sci. Total Environ. – 1996. – Vol. 189–190. – P. 41–49. DOI: 10.1016/0048-9697(96)05189-3
7. Рахманин Ю.А., Леванчук А.В., Копытенкова О.И. Совершенствование системы социально-гигиенического мониторинга территорий крупных городов // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 298–301. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-4-298-301
8. Бутенко Г.С., Полонская Д.Е. Содержание 3,4-бенз(а)пирена в почвах техногенно загрязненных территорий // Вестник КрасГАУ. – 2012. – № 7. – С. 86–90.
9. Полициклические ароматические углеводороды в почвах техногенных ландшафтов / Д.Н. Габов, В.А. Безносовых, Б.М. Кондратенко, Б.М. Яковлева // Геохимия. – 2010. – № 6. – С. 606–617.
10. Human health risks associated with metals from urban soil and road dust in an oilfield area of Southeastern Algeria / M. Benhaddya, A. Boukhelkhal, Y. Halis, M. Hadjel // Arch. Environ. Contam. Toxicol. – 2016. – Vol. 70, № 3. – P. 556–571. DOI: 10.1007/s00244-015-0244-6
11. Bispo A., Jourdain M.J., Jauzein M. Toxicity and genotoxicity of industrial soils polluted by polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) // Organic Geochemistry. – 1999. – Vol. 30. – № 8B. – P. 947–952.

12. Цибарт А.С., Геннадиев А.Н. Полициклические ароматические углеводороды в почвах: источники, поведение, индикационное значение (обзор) // Почвоведение. – 2013. – № 7. – С. 728–741. DOI: 10.7868/S0032180X13070125
13. Никифорова Е.М., Алексеева Т.А. Полициклические ароматические углеводороды в почвах придорожных экосистем Москвы // Почвоведение. – 2002. – № 1. – С. 47–58.
14. Polycyclic aromatic hydrocarbons and polychlorinated biphenyls in urban and semi-urban soils of Havana, Cuba / D. Sosa, I. Hilber, R. Faure, N. Bartolome, O. Fonseca, A. Keller, T.D. Bucheli, A. Escobar // Journal of soils and sediments. – 2019. – Vol. 19. – P. 1328–1341.
15. Source apportionment of organic pollutants of a highway-traffic-influenced urban area in Bayreuth (Germany) using biomarker and stable carbon isotope signatures / B. Glaser, A. Dreyer, M. Bock, S. Fielder, M. Mehring, T. Heitmann // Environ. Sci. Tech. – 2005. – Vol. 39, № 11. – P. 3911–3917. DOI: 10.1021/es050002p
16. Watts A., Ballester T., Gardner K. Soil and atmospheric inputs to PAH concentrations in salt marsh plants // Water Air and Soil Pollution. – 2007. – Vol. 189, № 1. – P. 253–263. DOI: 10.1007/s11270-007-9572-0
17. Содержание 3,4-бенз(а)пирена в растительности, расположенной в зоне влияния Новочеркасской ГРЭС / О.Н. Горобцова, О.Г. Назаренко, Т.М. Минкина, Н.И. Борисенко // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2006. – № 3. – С. 63–66.
18. A review of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: sources, fate and behavior / S. Baek, R. Field, M. Goldstone, P. Kirk, J. Lester, R. Perry // Water, Air, and Soil Pollution. – 1991. – Vol. 60. – P. 279–300.
19. Gustafson P., Ostman C., Sallsten G. Indoor levels of polycyclic aromatic hydrocarbons in homes with or without wood burning for heating // Environ. Sci. Tech. – 2008. – Vol. 42, № 14. – P. 5074–5080. DOI: 10.1021/es800304y
20. Barra R., Castillo C., Machado Torres J.P. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the South American environment // Rev. Environ. Contam. Toxicol. – 2007. – Vol. 191. – P. 1–22. DOI: 10.1007/978-0-387-69163-3\_1
21. Blomqvist P., Persson B., Simonson McNamee M. Fire emissions of organics into the atmosphere // Fire Technology. – 2007. – Vol. 43, № 3. – P. 213–231. DOI: 10.1007/s10694-007-0011-y
22. Long-range atmospheric transport and local pollution sources on PAH concentrations in a South European urban area. Fulfilling of the European directive / M.S. Callen, M.T. de la Cruz, J.M. Lopez, R. Murillo, M. Navarro, A. Mastral // Water Air and Soil Pollution. – 2008. – Vol. 190, № 1–4. – P. 271–285. DOI: 10.1007/s11270-007-9599-2
23. Dvorska A., Lammel G., Klanova J. Use of diagnostic ratios for studying source apportionment and reactivity of ambient polycyclic aromatic hydrocarbons over Central Europe // Atmospheric Environment. – 2011. – Vol. 45, № 2. – P. 420–427. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2010.09.063
24. Wilcke W. Global patterns of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in soil // Geoderma. – 2007. – Vol. 141, № 3–4. – P. 157–166. DOI: 10.1016/j.geoderma.2007.07.007
25. Биоаккумуляция полициклических ароматических углеводородов в системе почва-растение / Е.В. Яковлева, В.А. Безносиков, Б.М. Кондратенко, Д.Н. Габов, М.И. Василевич // Агрохимия. – 2008. – № 9. – С. 66–74.
26. Закономерности биоаккумуляции полициклических ароматических углеводородов в системе почва-растение биоценозов северной тайги / Е.В. Яковлева, В.А. Безносиков, Б.М. Кондратенко, Д.Н. Габов // Почвоведение. – 2012. – № 3. – С. 356–367.
27. Дерябин А.Н., Унгурияну Т.Н. Оценка биологического загрязнения почвы на территории Архангельской области // Здоровье населения и среда обитания – ЗНисО. – 2017. – Т. 292, № 7. – С. 18–21.
28. Эколого-гигиеническая оценка качества почв урбанизированных территорий / М.А. Водянова, И.А. Крятов, Л.Г. Донерьян, И.С. Евсеева, Д.И. Ушаков, А.В. Сбитнев // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 10. – С. 913–916. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-10-913-916
29. Айдинов Г.Т., Марченко Б.И., Ковалев Е.В. Современные эпидемиологические особенности онкологической заболеваемости населения Ростовской области // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – Т. 296, № 11. – С. 7–15. DOI: 10.35627/2219-5238/2017-296-11-7-15
30. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Г.Г. Онищенко, С.М. Новиков, Ю.А. Рахманин, С.Л. Авалиани, К.А. Буштуева. – М.: Изд-во НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. – 408 с.
31. Современные вопросы оценки и управления риском для здоровья / А.Ю. Попова, В.Б. Гурвич, С.В. Кузьмин, А.Л. Мишина, С.В. Ярушин // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 12. – С. 1125–1129. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-12-1125-1129
32. 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.
33. Актуальность оценки многосредового канцерогенного риска для здоровья населения от воздействия химических веществ, загрязняющих окружающую среду / В.И. Курчанов, Т.Е. Лим, И.А. Воецкий, С.А. Головин // Здоровье населения и среда обитания – ЗНисО. – 2015. – Т. 268, № 7. – С. 8–12.

Дерябкина Л.А., Марченко Б.И., Тарасенко К.С. Оценка канцерогенного риска, обусловленного повышенным содержанием 3,4-бенз(а)пирена в почве промышленного города // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 27–35. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.03



## Research article

**ASSESSMENT OF CARCINOGENIC RISK CAUSED BY ELEVATED 3,4-BENZ(A)PYRENE CONCENTRATION IN SOILS IN AN INDUSTRIAL CITY****L.A. Deryabkina<sup>1</sup>, B.I. Marchenko<sup>2</sup>, K.S. Tarasenko<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Center for Hygiene and Epidemiology in Rostov Region, Taganrog Office, 16a Bol'shoi Ave., Taganrog, 347930, Russian Federation<sup>2</sup>Southern Federal University, 105/42 Bol'shaya Sadovaya Str., Rostov-on-Don, 344006, Russian Federation

*Apparent destructive changes in soils typically occur in residential areas within urbanized ecological systems formed in large industrial cities. Elevated concentrations of super-toxicants and xenobiotics in soils, polycyclic aromatic hydrocarbons included, create high potential health risks for city population.*

*Our research goal was to assess the carcinogenic risk caused by elevated 3,4-benz(a)pyrene concentrations in soils in Taganrog, an industrial city with its population being about 250 thousand people located in Rostov region. The assessment included individual and population risks. There are two basic reasons which make the research vital. First of all, 3,4-benz(a)pyrene contents in soils in residential areas exceed hygienic standards. Secondly, the incidence of malignant neoplasms has been stably high in the city.*

*We analyzed the results of determining 3,4-benz(a)pyrene concentrations in 384 soil samples taken in 2013–2020 at 19 monitoring posts (located within residential areas close to crossroads with intense traffic, recreational zones, and areas around pre-school children facilities). 3,4-benz(a)pyrene was established to be the priority pollutant in soils in the city with its share contribution to the complex pollution index ( $C_{\text{soil}}$ ) being 55.25 %. 3,4-benz(a)pyrene concentrations were higher than maximum permissible ones in 65.63 % of all the examined soil samples; its average and maximum concentrations were equal to 2.298 and 45.525 MPC accordingly. We assessed the individual multi-route carcinogenic risk (CR) caused by elevated 3,4-benz(a)pyrene concentrations in soils. The risk turned out to be high ( $2.4606 \cdot 10^{-3}$ ) and inhalation introduction was established as the priority one (94.84 %).*

**Key words:** social-hygienic monitoring, health risk, chemical soil pollution, 3,4-benz(a)pyrene, malignant neoplasms, carcinogenic risk assessment.

**References**

1. Onishchenko G.G. Khimicheskaya bezopasnost' – vazhneishaya sostavlyayushchaya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya [Chemical safety is the most important constituent of the sanitary and epidemiological well-being of population]. *Toksikologicheskii vestnik*, 2014, no. 1, pp. 2–6 (in Russian).
2. Unguryanu T.N., Gudkov A.B., Nikanov A.N. Health risk assessment of soil contaminants for health of urban population. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2012, vol. 42, no. 1, pp. 101–105 (in Russian).
3. Kryatov I.A., Tonkopi N.I., Vodyanova M.A., Ushakova O.V., Doneryan L.G., Evseeva I.S., Matveeva I.S., Ushakov D.I. Scientific evidence for hygienic standards harmonized with international recommendations for priority pollutions of soils. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 7, pp. 42–48 (in Russian).
4. Unguryanu T.N., Novikov S.M. Approaches to assessing the health risk under exposure to chemicals with account of age peculiarities. *Gigiena i sanitariya*, 2012, vol. 91, no. 5, pp. 98–101 (in Russian).
5. Boev V.M., Zelenina L.V., Kryazhev D.A., Tulina L.M., Neplokhov A.A. Analysis on exposure carcinogenic risk of environmental factors on health largest industrial cities and malignant tumors. *ZhNIO*, 2016, vol. 279, no. 6, pp. 4–7 (in Russian).
6. Nielsen T., Jorgensen H.E., Larsen J.C., Poulsen M. City air pollution of polycyclic aromatic hydrocarbons and other mutagens: occurrence, sources and health effects. *Sci. Total Environ.*, 1996, vol. 189–190, pp. 41–49. DOI: 10.1016/0048-9697(96)05189-3
7. Rakhmanin Yu.A., Levanchuk A.V., Kopytenkova O.I. Improvement of the system of social and hygienic monitoring of territories of large cities. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 4, pp. 298–301. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-4-298-301 (in Russian).
8. Butenko G.S., Polonskaya D.E. 3,4-benz(a)pyrene availability in the technogenically polluted territory soils. *Vestnik KrasGAU*, 2012, no. 7, pp. 86–90 (in Russian).
9. Gabov D.N., Beznosikov V.A., Kondratenok B.M., Yakovleva E.V. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the soils of technogenic landscapes. *Geochemistry International*, 2010, vol. 48, no. 6, pp. 569–579. DOI: 10.1134/S0016702910060042

© Deryabkina L.A., Marchenko B.I., Tarasenko K.S., 2022

**Lyudmila A. Deryabkina** – Candidate of Medical Sciences, Chief Physician (e-mail: tagcgsen@pbox.ttn.ru; tel.: +7 (863) 464-29-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0790-0365>).

**Boris I. Marchenko** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor at the Institute of Nanotechnology, Electronics and Instrument Engineering (e-mail: borismarch@gmail.com; tel.: +7 (863) 437-16-24; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6173-329X>).

**Karina S. Tarasenko** – Postgraduate student at the Institute of Nanotechnology, Electronics and Instrument Engineering (e-mail: ktarasenko.sfedu@gmail.com; tel.: +7 (863) 437-16-24; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1279-7200>).



10. Benhaddya M., Boukheikh A., Halis Y., Hadjel M. Human health risks associated with metals from urban soil and road dust in an oilfield area of Southeastern Algeria. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 2016, vol. 70, no. 3, pp. 556–571. DOI: 10.1007/s00244-015-0244-6
11. Bispo A., Jourdain M.J., Jauzein M. Toxicity and genotoxicity of industrial soils polluted by polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Organic Geochemistry*, 1999, vol. 30, no. 8B, pp. 947–952.
12. Tsiart A.S., Gennadiev A.N. Polycyclic aromatic hydrocarbons in soils: sources, behavior, and indication significance (a review). *Eurasian Soil Science*, 2013, vol. 46, no. 7, pp. 728–741. DOI: 10.1134/S1064229313070090
13. Nikiforova E.M., Alekseeva T.A. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the soils of roadside ecosystems of Moscow. *Eurasian soil science*, 2002, vol. 35, no. 1, pp. 42–52.
14. Sosa D., Hilber I., Faure R., Bartolome N., Fonseca O., Keller A., Bucheli T.D., Escobar A. Polycyclic aromatic hydrocarbons and polychlorinated biphenyls in urban and semi-urban soils of Havana, Cuba. *Journal of soils and sediments*, 2019, vol. 19, no. 3, pp. 1328–1341. DOI: 10.1007/s11368-018-2137-6
15. Glaser B., Dreyer A., Bock M., Fielder S., Mehring M., Heitmann T. Source apportionment of organic pollutants of a highway-traffic-influenced urban area in Bayreuth (Germany) using biomarker and stable carbon isotope signatures. *Environ. Sci. Technol.*, 2005, vol. 39, no. 11, pp. 3911–3917. DOI: 10.1021/es050002p
16. Watts A., Ballester T., Gardner K. Soil and atmospheric inputs to PAH concentrations in salt marsh plants. *Water Air and Soil Pollution*, 2008, vol. 189, no. 1, pp. 253–263. DOI: 10.1007/s11270-007-9572-0
17. Gorobtsova O.N., Nazarenko O.G., Minkina T.M., Borisenko N.I. Soderzhanie 3,4-benz(a)pirena v rastitel'nosti, raspolozhennoi v zone vliyaniya Novochoerkasskoi GRES [Content of 3,4-benz(a)pyrene in vegetation located in the zone influenced by the Novochoerkassk hydro-recirculation power plant]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Severo-Kavkazskii region. Seriya: Estestvennye nauki*, 2006, no. 3, pp. 63–66 (in Russian).
18. Baek S., Field R., Goldstone M., Kirk P., Lester J., Perry R. A review of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: sources, fate and behavior. *Water, Air, and Soil Pollution*, 1991, vol. 60, pp. 279–300.
19. Gustafson P., Ostman C., Sallsten G. Indoor levels of polycyclic aromatic hydrocarbons in homes with or without wood burning for heating. *Environ. Sci. Technol.*, 2008, vol. 42, no. 14, pp. 5074–5080. DOI: 10.1021/es800304y
20. Barra R., Castillo C., Machado Torres J. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the South American environment. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 2007, vol. 191, pp. 1–22. DOI: 10.1007/978-0-387-69163-3\_1
21. Blomqvist P., Persson B., Simonson McNamee M. Fire emissions of organics into the atmosphere. *Fire Technology*, 2007, vol. 43, no. 3, pp. 213–231. DOI: 10.1007/s10694-007-0011-y
22. Callen M.S., de la Cruz M.T., Lopez J.M., Murillo R., Navarro M., Mastral A. Long-range atmospheric transport and local pollution sources on PAH concentrations in a South European urban area. Fulfilling of the European directive. *Water Air and Soil Pollution*, 2008, vol. 190, no. 1–4, pp. 271–285. DOI: 10.1007/s11270-007-9599-2
23. Dvorska A., Lammel G., Klanova J. Use of diagnostic ratios for studying source apportionment and reactivity of ambient polycyclic aromatic hydrocarbons over Central Europe. *Atmospheric Environment*, 2011, vol. 45, no. 2, pp. 420–427. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2010.09.063
24. Wilcke W. Review. Global patterns of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in soil. *Geoderma*, 2007, vol. 141, no. 3–4, pp. 157–166. DOI: 10.1016/j.geoderma.2007.07.007
25. Yakovleva E.V., Beznosikov V.A., Kondratenok B.M., Gabov D.N., Vasilevich M.I. Bioakkumulyatsiya polititsiklicheskich aromaticheskikh uglevodorodov v sisteme pochvarastenii [Bioaccumulation of polycyclic aromatic hydrocarbons in the soil-plant system]. *Agrokimiya*, 2008, no. 9, pp. 66–74 (in Russian).
26. Yakovleva E.V., Beznosikov V.A., Kondratenok B.M., Gabov D.N. Bioaccumulation of polycyclic aromatic hydrocarbons in the soil-plant systems of the Northern-Taiga biocenoses. *Eurasian Soil Science*, 2012, vol. 45, no. 3, pp. 309–320. DOI: 10.1134/S1064229312030143
27. Deryabin A.N., Unguryanu T.N. Assessment of biological pollution of soil in the Arkhangelsk region. *ZNiSO*, 2017, no. 7 (292), pp. 18–21. DOI: 10.35627/2219-5238/2017-291-7-18-21 (in Russian).
28. Vodianova M.A., Kriatov I.A., Donerian L.G., Evseeva I.S., Ushakov D.I., Sbitnev A.V. Ecological hygienic assessment of soils quality in urban areas. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 10, pp. 913–916. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-10-913-916 (in Russian).
29. Aydinov G.T., Marchenko B.I., Kovalev E.V. Modern epidemiological features of cancer incidence of population of Rostov region. *ZNiSO*, 2017, vol. 296, no. 11, pp. 7–15. DOI: 10.35627/2219-5238/2017-296-11-7-15 (in Russian).
30. Onishchenko G.G., Novikov S.M., Rakhmanin Yu.A., Avaliani S.L., Bushtueva K.A. Osnovy otsenki riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeistvii khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh okruzhayushchuyu sredu [Basics of health risk assessment under exposure to chemicals which pollute the environment]. Moscow, NII ECh i GOS Publ., 2002, 408 p. (in Russian).
31. Popova A.Yu., Gurvich V.B., Kuzmin S.V., Mishina A.L., Yarushin S.V. Modern issues of the health risk assessment and management. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 12, pp. 1125–1129. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-12-1125-1129 (in Russian).
32. Zaytseva 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).
33. Kurchanov V.I., Lim T.Ye., Voyetsky I.A., Golovin S.A. The relevance of assessment of multicompartiment carcinogenic risk to health from exposure to chemicals that pollute the environment. *ZNiSO*, 2015, vol. 268, no. 7, pp. 8–12 (in Russian).

Deryabkina L.A., Marchenko B.I., Tarasenko K.S. Assessment of carcinogenic risk caused by elevated 3,4-benz(a)pyrene concentration in soils in an industrial city. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 27–35. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.03.eng

Получена: 14.12.2021

Одобрена: 21.02.2022

Принята к публикации: 21.03.2022



Научная статья

## АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПЕРСОНАЛА РАДИАЦИОННО ОПАСНОГО ПРОИЗВОДСТВА КАК ПОКАЗАТЕЛИ МОНИТОРИНГА ПОСЛЕДСТВИЙ РОДИТЕЛЬСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

**С.Ф. Соснина, П.В. Окатенко, М.Э. Сокольников**

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Россия, 456780, г. Озёрск, Озёрское шоссе, 19

*Физическое развитие потомков может служить важным критерием оценки эффектов родительского облучения. Когорта работников производственного объединения (ПО) «Маяк», первого предприятия ядерного цикла России, является ценным информационным ресурсом для анализа последствий производственного облучения.*

*Осуществлен анализ соматометрических показателей новорожденных детей работников ПО «Маяк», подвергшихся профессиональному прекоцептивному внешнему гамма-облучению.*

*Ретроспективный анализ антропометрии новорожденных 1949–1973 гг. рождения проведен среди 13 880 детей, из которых у 9321 ребенка родители подвергались пролонгированному радиационному воздействию на ПО «Маяк». Проанализированы основные антропометрические признаки: масса и длина тела, окружности головы и грудной клетки. Пропорциональность развития оценена с помощью индексов Кетле, Вервека – Воронцова, Эрисмана. Оценена корреляционная связь между антропометрическими показателями и родительской накопленной прекоцептивной дозой внешнего гамма-облучения, произведен расчет коэффициентов относительного риска и отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом.*

*Отмечен широкий диапазон доз внешнего гамма-облучения родителей: до 4075,6 мГр на яичники и 5653,1 мГр на семенники. Наблюдалась слабая корреляционная связь весоростовых параметров новорожденных с родительским облучением. Отмечена тенденция к уменьшению массы тела новорожденных при увеличении накопленной прекоцептивной дозы внешнего гамма-облучения на яичники и к увеличению веса новорожденных при нарастании дозы на семенники. Среди потомков персонала ПО «Маяк» выявлено: статистически значимое превышение весоростовых параметров; больший вклад крупновесных детей. Анализ соматотипов подтвердил превышение индексов пропорциональности, отражающих массо-ростовые параметры, среди детей облученных родителей. Дополнительный анализ среди первенцев и детей с нормальным сроком гестации показал аналогичные результаты. Оценка риска указала на значимое преобладание новорожденных с высокой массой тела среди потомков экспонированных лиц.*

*Получена современная оценка физического развития новорожденных детей работников ПО «Маяк» с учетом обновленных доз пролонгированного радиационного производственного воздействия, что важно для целей эпидемиологического мониторинга здоровья потомков персонала радиационно опасного производства.*

**Ключевые слова:** физическое развитие, новорожденные, радиационно опасное производство, прекоцептивное облучение, доза на гонады, персонал ПО «Маяк», потомки, индекс Кетле, индекс Вервека – Воронцова, индекс Эрисмана.

Последствия родительского облучения для здоровья потомков остаются открытым вопросом для научных изысканий [1, 2]. В частности, одной из насущных проблем является прямая оценка риска наследуемых эффектов [3, 4], представленная в немногочисленных работах. Антропометрические характеристики потомства, отражающие важный аспект онтогенетического развития, могут служить ценным критерием оценки эффектов пре-

коцептивного (до зачатия) радиационного воздействия.

Современная оценка особенностей физического развития детей, родители которых подверглись прекоцептивному облучению, противоречива. Н.Н. Евтушенко и соавт. [5] на примере 653 детей первого года жизни из семей жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварийных ситуа-

© Соснина С.Ф., Окатенко П.В., Сокольников М.Э., 2022

**Соснина Светлана Фаридовна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории радиационной эпидемиологии (e-mail: sosnina@subi.su; тел.: 8 (351) 307-16-52; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1553-0963>).

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

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

ций, описали задержку физического развития у 3-месячных потомков в семьях родителей, облучившихся в большей степени (27,3 сЗв на гонады и 109 сЗв на гипофиз) в сравнении с потомками необлучившихся лиц. S. Chen et al. [6] исследовали 92 492 младенца, 9275 из которых были маловесными при рождении, и обнаружили, что основным фактором риска для низкого веса при рождении являлось прекоцептивное воздействие радиации у отцов (отношение шансов (ОШ) 1,537, доверительный интервал (ДИ) 1,083–2,181). Кроме того, авторы отметили, что у отцов, подвергшихся радиационному воздействию, чаще рождались недоношенные дети.

Аналогичные тенденции описали M.G. Andreassi et al. [7] по оценке влияния профессионального радиационного облучения на репродуктивные исходы у персонала отделения катетеризации сердца с годовой дозой 1–10 мЗв/г. Показано, что хроническое профессиональное радиационное облучение работников мужского пола коррелирует с более высокой распространенностью низкой массы тела при рождении у потомства (ОШ 2,7; ДИ 1,1–6,3).

Н.П. Петрушкина в проспективной комплексной оценке показателей физического развития 606 потомков работников предприятия атомной промышленности отметила «ухудшенное физическое развитие» достоверно чаще среди детей, оба родителя которых подвергались профессиональному облучению, и среди детей, матери которых получили суммарную дозу облучения до 100 сГр<sup>1</sup>.

Между тем L.L. Magnusson et al. [8] описали дисгармоничность физического развития и высокую массу тела при рождении у потомства мужчин, работающих с радиоактивными изотопами в лабораториях биомедицинских исследований (ОШ 1,8; ДИ 1,0–3,2). На соответствие критериям нормального развития и сроков биологического созревания указывают T. Hettmann et al. [9] в анализе семей, где один из родителей подвергся лучевой терапии по поводу злокачественного новообразования в дозе облучения гонад от 0,01 до 2 Гр. Авторы выявили тенденцию к преждевременным родам (52,5 % детей родились раньше срока), но тем не менее у всех был нормальный вес при рождении и, хотя созревание скелета было замедленным, развитие детей находилось в пределах нормы.

Таким образом, в настоящее время единых выводов относительно оценок риска соматометрических отклонений у детей прекоцептивно облученных лиц не существует, что подтверждает актуальность изучения здоровья потомков с оценкой вклада родительского облучения.

Производственное объединение «Маяк» (ПО «Маяк») – первый промышленный объект отечественной атомной отрасли, где в 1948 г. был выведен на проектную мощность первый в стране и на Ев-

роазиатском континенте уран-графитовый промышленный реактор. Персонал ПО «Маяк», большая часть которого находилась в репродуктивном возрасте, мог подвергаться существенному производственному облучению. Изучение рисков для здоровья потомков лиц, занятых в сфере воздействия техногенных источников ионизирующего излучения, представляет не только научный интерес, но важно и для целей регулирования гигиенического нормирования на радиационно опасных объектах.

**Цель исследования** – анализ соматометрических показателей новорожденных детей работников ПО «Маяк», подвергшихся прекоцептивному внешнему гамма-облучению на производстве.

**Материалы и методы.** Источником информации для ретроспективного эпидемиологического анализа послужил Регистр здоровья детского населения закрытого административно-территориального образования (ЗАТО) г. Озерска, близлежащего к атомному предприятию. Регистр создан и поддерживается в лаборатории радиационной эпидемиологии ЮУрИБФ и содержит медико-социальную информацию из архивных амбулаторных карт детского населения ЗАТО [10]. Информация об индивидуальных дозах профессионального радиационного воздействия на родителей получена из «Дозиметрической системы работников “Маяка” – 2013» [11]. Представлены характеристики накопленных поглощенных доз внешнего гамма-облучения на гонады и эквивалентов доз Нр (10) фотонного излучения.

Данное исследование охватывает 25-летний период наблюдения детского населения ЗАТО г. Озерска (1949–1973 гг. рождения), в том числе первого поколения потомков работников ПО «Маяк». Характеристика исходных данных представлена в табл. 1.

Формирование исследуемых групп проводилось следующим образом:

– основная группа: из Регистра здоровья детского населения ЗАТО г. Озерска извлечены медицинские сведения о первом поколении потомков работников ПО «Маяк» 1948–1982 гг. найма, подвергшихся прекоцептивному производственному облучению; потомки родились в г. Озерске в 1949–1973 гг. Изучаемая выборка детей в итоге составила 9321: 51,2 % (4776) мальчиков, 48,8 % (4545) девочек;

– группа сравнения: из Регистра здоровья детского населения ЗАТО г. Озерска извлечены медицинские сведения о детях необлученных лиц (родители до зачатия ребенка не подвергались профессиональному облучению, не участвовали в ликвидации последствий радиационных аварий, не являлись переселенцами с радиоактивно загрязненных территорий), дети родились в г. Озерске в 1949–1973 гг. Группа сравнения включала 4559 человек: 43,8 % (1996) мальчиков, 56,2 % (2563) девочек.

<sup>1</sup> Петрушкина Н.П. Здоровье потомков (1–2-е поколения) работников первого предприятия атомной промышленности – производственного объединения «Маяк» (клинико-эпидемиологическое исследование): дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 371 с.

Таблица 1

Характеристика Регистра здоровья детского населения г. Озерска (1949–1973 гг. рождения)

Период рождения	Количество лиц в Регистре здоровья детского населения ЗАТО										
	муж.	жен.	всего	из них потомки работников ПО «Маяк»		в том числе измеренные накопленные дозы профессионального облучения до зачатия:					
						только у отца		только у матери		у обоих родителей	
				абс.	%	абс.	% *	абс.	% *	абс.	% *
1949–1953	594	711	1305	539	41,3	193	35,8	97	18,0	58	10,8
1954–1958	1903	1880	3783	1619	42,8	753	46,5	257	15,9	391	24,2
1959–1963	3386	3151	6537	2877	44,0	1996	69,4	201	7,0	330	11,5
1964–1968	2596	2437	5033	2285	45,4	1691	74,0	103	4,5	157	6,9
1969–1973	2854	2771	5625	2001	35,6	1426	71,3	83	4,1	97	4,8
1949–1973	11333	10950	22283	9321	41,8	6059	65,0	741	7,9	1033	11,1

Примечание: \* – процент рассчитан от числа потомков работников ПО «Маяк».

Сравниваемые группы сопоставимы по годам рождения, полу, факту рождения в ЗАТО. Родившиеся вне города и приехавшие в него в детском возрасте исключены из исследования, чтобы наблюдаемые группы характеризовались одинаковыми климатогеографическими условиями проживания, единым уровнем и качеством медицинского обслуживания.

Соматометрический статус оценивали с учетом норм физического развития детей, применяемых в педиатрической практике в первые десятилетия наблюдаемого периода<sup>2</sup> и разработанных позднее [12–14]. Изучали четыре основных антропометрических признака у новорожденных: массу тела, длину тела, окружность головы, окружность грудной клетки. Для оценки пропорциональности развития рассчитаны следующие индексы:

– массово-ростовой индекс Кетле I (ИК):

$$ИК = \frac{\text{масса тела (г)}}{\text{длина тела (см)}};$$

– индекс Вервека – Воронцова (ИВВ):

$$ИВВ = \frac{\text{длина тела (см)}}{2 \cdot \text{масса тела (кг)} + \text{окружность грудной клетки (см)}};$$

– индекс Эрисмана (ИЭ):

$$ИЭ = \text{окружность груди (см)} - \frac{\text{длина тела (см)}}{2}.$$

Статистический анализ данных проведен с помощью пакета программ Statistica, Version 10 (StatSoft, USA). Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Описательная статистика для нормально распределенных признаков представлена в виде средних значений ( $M$ )  $\pm$  среднее квадратическое отклонение ( $s$ ); при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). При сравнении величин, не поддающихся нормальному

распределению в двух группах, использованы непараметрические критерии Колмогорова – Смирнова и Манна – Уитни. Определение уровня статистической значимости различий между сравниваемыми группами по частотам проведено при помощи критерия  $\chi^2$ .

Взаимосвязь между антропометрическими показателями и родительской накопленной прекоцептивной дозой внешнего гамма-облучения оценивалась методом ранговой корреляции по Спирмену. Доля объясняемой дисперсии вычислялась по формуле:  $r^2 \cdot 100$  (%). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Расчет относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ) отклонений физического развития среди потомков экспонированных и неэкспонированных родителей проводился с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ).

**Результаты и их обсуждение.** В первые годы эксплуатации персонал ПО «Маяк» мог подвергаться повышенному уровню производственного облучения в связи с крайне сжатыми сроками для получения источников ионизирующего излучения промышленного и оружейного назначения, отсутствием опыта и несовершенством технологии, а также существовавшими на тот момент нормами радиационной безопасности.

Анализ накопленных прекоцептивных доз радиационного воздействия у родителей – работников ПО «Маяк» – показал выраженный разброс значений, обусловленный разнообразными сценариями производственного облучения (табл. 2). В целом по диапозону накопленных доз техногенного производственного внешнего гамма-облучения отцовское прекоцептивное облучение превышало дозиметрические данные по материнскому облучению. В то же время медианы родительских доз как на область гонад, так и индивидуальных эквивалентов доз  $H_p(10)$  фотонного излучения различались незначительно.

Сравнительный анализ данных из детских амбулаторных карт показал некоторые различия в анамнезе новорожденных по группам. Согласно сведениям о гестационном возрасте удельный вес детей с нормальным сроком гестации в обеих группах

Таблица 2

Характеристика накопленных прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения у родителей

Прекоцептивные дозы	Диапазон доз	$M \pm s$	$Me [Q25; Q75]$
<i>Материнское облучение до зачатия</i>			
Дозы на яичники, мГр	0,01–4075,6	$385,9 \pm 525,3$	166,1 [37,0; 540,5]
Дозы Нр (10), мЗв	0,01–6697,3	$564,6 \pm 788,2$	235,1 [51,4; 782,3]
<i>Отцовское облучение до зачатия</i>			
Дозы на семенники, мГр	0,01–5653,1	$422,9 \pm 634,6$	168,4 [45,6; 510,0]
Дозы Нр (10), мЗв	0,01–6918,3	$489,9 \pm 723,4$	195,8 [48,2; 600,3]

Примечание:  $M$  – среднее значение,  $s$  – среднее квадратическое отклонение;  $Me$  – медиана выборки, [Q25; Q75] – интерквартильный размах.

был одинаков: 84,8 % (7903 ребенка) в основной группе и 84,5 % (3851 ребенок) в группе сравнения,  $p > 0,05$ . Наряду с этим в группе сравнения значимо чаще, чем у потомков облученных лиц, встречались недоношенность (4,7 % (214 детей) против 3,4 % (319) соответственно,  $p < 0,01$ ) и переношенность (0,7 % (34 случая) против 0,4 % (41) соответственно,  $p = 0,02$ ). Не имели сведений о гестационном возрасте в архивной документации 1058 детей (11,4 %) в основной группе и 460 (10,1 %) детей в контрольной ( $p = 0,025$ ).

Преобладающее большинство детей в обеих группах родились от одноплодных беременностей, лишь малая часть относилась к многоплодию – 1,3 % (119) в основной группе и 1,2 % (54) в группе сравнения,  $p > 0,05$ .

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез значимо чаще регистрировался среди матерей основной группы – у 33,7 % (3143), в группе сравнения – у 30,1 % (1373),  $p < 0,01$ . В структуре данной патологии преобладало искусственное прерывание беременности, что, вероятно, можно объяснить недостаточным развитием методов контрацепции, особенно в первые годы наблюдаемого периода. Число медицинских абортс два и более зарегистрировано в основной группе – в 19,3 % (1799 матерей) случаев, в контрольной – в 17,4 % (791),  $p > 0,05$ .

Кроме того, не исключается возможный риск спонтанного прерывания беременности, обуслов-

ленного профессиональным радиационным воздействием. Известно, что облучение женской репродуктивной системы и материнского организма в целом, помимо индукции мутаций в яйцеклетках и их предшественниках, может привести к нарушениям внутриутробного развития потомства за счет изменений физиологического состояния самих репродуктивных органов, плаценты, органов нейроэндокринной регуляции, снижения адаптивных возможностей организма [15]. Однако выделить в акушерско-гинекологическом анамнезе матерей самопроизвольные аборты вследствие производственного облучения не представляется возможным из-за отсутствия данной информации в медицинской документации.

Число мертворождений в сравниваемых группах не различалось – 1,7 % (160 случаев) в основной группе, 1,6 % (74 случая) – среди потомков не облученных на производстве лиц,  $p > 0,05$ .

Отмечена статистически значимая разница между группами в распределении по порядковому номеру беременности: преобладание повторнородящих матерей в основной группе – 42,3 % (3940 женщин), в группе сравнения – 37 % (1687),  $p < 0,001$ . Средний возраст матери при рождении ребенка составил в основной группе 25,9 г., в группе сравнения – 25,1 г., средний возраст отца – 27,1 и 25,1 г. соответственно.

Сравнительная характеристика параметров физического развития новорожденных представлена в табл. 3.

Таблица 3

Характеристика параметров физического развития новорожденных

Параметр	$M \pm s$			$Me [Q25; Q75]$		
	всего	мальчики	девочки	всего	мальчики	девочки
<i>Основная группа</i>						
МТ, кг	$3,47 \pm 0,52^*$	$3,54 \pm 0,52^*$	$3,39 \pm 0,5^*$	3,5 [3,2; 3,8]	3,55 [3,23; 3,86]	3,4 [3,1; 3,7]
ДТ, см	$51,7 \pm 2,5^*$	$52,1 \pm 2,5$	$51,3 \pm 2,43^*$	52 [50; 53]	52 [51; 54]	51 [50; 53]
ОГ, см	$35,6 \pm 1,5^*$	$35,9 \pm 1,5^*$	$35,4 \pm 1,43$	36 [35; 36]	36 [35; 37]	35 [35; 36]
ОГр, см	$34,7 \pm 1,6$	$34,9 \pm 1,6$	$34,4 \pm 1,52$	35 [34; 36]	35 [34; 36]	35 [34; 35]
<i>Группа сравнения</i>						
МТ, кг	$3,39 \pm 0,53$	$3,47 \pm 0,54$	$3,33 \pm 0,52$	3,4 [3,1; 3,7]	3,5 [3,15; 3,8]	3,35 [3,03; 3,65]
ДТ, см	$51,4 \pm 2,5$	$51,9 \pm 2,61$	$51,1 \pm 2,4$	52 [50; 53]	52 [50; 53]	51 [50; 52]
ОГ, см	$35,5 \pm 1,5$	$35,75 \pm 1,53$	$35,25 \pm 1,5$	36 [35; 36]	36 [35; 37]	35 [35; 36]
ОГр, см	$34,5 \pm 1,6$	$34,78 \pm 1,68$	$34,3 \pm 1,6$	35 [34; 35]	35 [34; 36]	34 [34; 35]

Примечание: МТ – масса тела, ДТ – длина тела, ОГ – окружность головы; ОГр – окружность груди;  $M$  – среднее значение,  $s$  – среднее квадратическое отклонение;  $Me$  – медиана выборки, [Q25; Q75] – интерквартильный размах; \* – значимые различия с группой сравнения.



Рис. 1. Характеристика массы тела новорожденных в группах



Рис. 2. Характеристика длины тела новорожденных в группах

Анализ соматометрических показателей выявил статистически значимые различия между группами по следующим антропометрическим параметрам: массе, длине тела и окружности головы. Графическая характеристика массы тела при рождении представлена на рис. 1.

Несмотря на внешнее сходство и относительно близкие по шкале значения, показатели массы тела новорожденных в основной группе значительно превышали данные группы сравнения как в целом ( $p < 0,001$ ), так и при разделении по полу ( $p < 0,001$ ).

Длина тела новорожденных потомков работников ПО «Маяк» характеризовалась большим диапазоном данных, более высоким значением медианы (рис. 2) и статистически значимо отличалась от группы сравнения по сумме наблюдений ( $p < 0,001$ ) и среди девочек ( $p < 0,001$ ).

Небольшое, но статистически значимое превышение величин окружностей головы отмечено среди потомков облученных лиц как в группе в целом ( $p < 0,001$ ), так и среди мальчиков ( $p = 0,02$ ). Диапазон окружностей головы новорожденных был шире в группе сравнения, где максимальные показатели зафиксированы у детей с гидроцефальным синдромом. Минимальные значения окружности головы зарегистрированы среди потомков работников ПО «Маяк», однако число новорожденных с окружностью головы ниже 10-го перцентиля (менее 33 см) было значимо выше в группе сравнения – 5,6 % (254) против 4,4 % (410) в основной группе,  $p = 0,0024$ . Сравнительный анализ гестационного возраста этих детей не показал значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Окружности грудной клетки различались незначительно и, как правило, соответствовали нормативам физического развития новорожденных. Сравнение этого показателя в группах не выявило статистически значимых отличий.

Оценка пропорциональности развития новорожденных с определением антропометрических индексов представлена в табл. 4.

Ориентировочная оценка соматотипа с помощью индекса Эрисмана не показала значимых различий в группах и в целом соответствовала возрастным нормативам. Между тем более высокие значения индекса Вервека – Воронцова достоверно чаще регистрировались среди потомков необлученных родителей как в целом по группе ( $p = 0,013$ ), так и среди мальчиков ( $p = 0,033$ ), что дополнительно подтверждает превышение массы тела новорожденных в основной группе по сравнению с соответствующими данными в контрольной.

Таблица 4

Сравнительная характеристика индексов пропорциональности

Индекс	$M \pm s$			$Me [Q25; Q75]$		
	всего	мальчики	девочки	всего	мальчики	девочки
<i>Основная группа</i>						
ИК	$66,9 \pm 7,9^*$	$67,7 \pm 7,8^*$	$66,0 \pm 7,8^*$	67,3 [62,0; 71,8]	68,2 [63,0; 72,5]	66,5 [61,2; 71]
ИБВ	$1,24 \pm 0,05^*$	$1,24 \pm 0,04^*$	$1,25 \pm 0,05$	1,24 [1,22; 1,27]	1,24 [1,21; 1,27]	1,24 [1,22; 1,27]
ИЭ	$8,79 \pm 0,01$	$8,85 \pm 0,02$	$8,75 \pm 0,02$	9,0 [8,0; 9,5]	9,0 [8,0; 9,5]	9,0 [8,0; 9,5]
<i>Группа сравнения</i>						
ИК	$65,6 \pm 8,1$	$66,6 \pm 8,2$	$64,9 \pm 8,0$	66,0 [60,8; 70,6]	67,3 [61,8; 71,6]	65,4 [60,0; 70]
ИБВ	$1,25 \pm 0,05$	$1,25 \pm 0,04$	$1,25 \pm 0,05$	1,24 [1,22; 1,27]	1,24 [1,22; 1,27]	1,24 [1,22; 1,28]
ИЭ	$8,8 \pm 0,02$	$8,84 \pm 0,04$	$8,78 \pm 0,03$	9,0 [8,0; 9,5]	9,0 [8,0; 9,5]	9,0 [8,0; 9,5]

Примечание:  $M$  – среднее значение,  $s$  – среднее квадратическое отклонение;  $Me$  – медиана выборки,  $[Q25; Q75]$  – интерквартильный размах; \* – значимые различия с группой сравнения.

Сравнительный анализ структуры индекса Вервека – Воронцова, демонстрирующего пропорциональность развития по соотношению продольных и поперечных размеров, проведенный по числовым категориям индекса, не показал значимых отличий в группах. В обеих группах отсутствовали новорожденные с индексом ниже 0,85, указывающим на брахиморфию (преобладание поперечных размеров над продольными). Мезоморфный тип телосложения (0,85–1,25 по ИВВ) имели более половины детей в каждой группе – 58,4 % (3694) в основной группе и 57,6 % (1844) в группе сравнения,  $p > 0,05$ . Число новорожденных с индексом выше 1,25, свидетельствующим о долихоморфии (умеренном преобладании продольных размеров), также статистически значимо не различалось.

Наиболее существенные отклонения в группах были отмечены при сравнении индекса пропорциональности Кетле I, отражающего массо-ростовые показатели и состояние питания ребенка во внутриутробном периоде. Индекс характеризовался значительной вариабельностью в основной группе (рис. 3). И, хотя средние значения индекса в группах в целом соответствовали стандартам физического развития новорожденных, сравнительный анализ

показал значимое превышение индекса Кетле I у детей, родившихся в семьях персонала ПО «Маяк», как в целом по группе ( $p < 0,001$ ), так и при разделении по полу ( $p < 0,001$ ).

По данным многолетних наблюдений за жителями радиоактивно загрязненных прибрежных территорий р. Течи [16], показатели физического развития потомков облученной популяции в целом укладывались в нормативы оценки физического развития, но отмечено перераспределение в сторону увеличения частоты новорожденных с крупной массой тела и «маловесных» детей.

Распределение новорожденных анализируемых групп по категориям массы тела: с малым весом (500–2499 г), с нормальным весом (2500–3499 г) и с большим весом (3500 г и более) с расчетом медианы доз прекоцептивного производственного родительского облучения для каждого интервала представлено в табл. 5. Сведения о массе тела при рождении имелись у 8480 детей в основной группе (51,2 % (4339) мальчиков и 48,8 % (4141) девочек) и 4186 детей в группе сравнения (43,9 % (1837) мальчиков и 56,1 % (2349) девочек) из-за отсутствия полной информации о физическом развитии в неонатальный период в некоторых архивных картах.

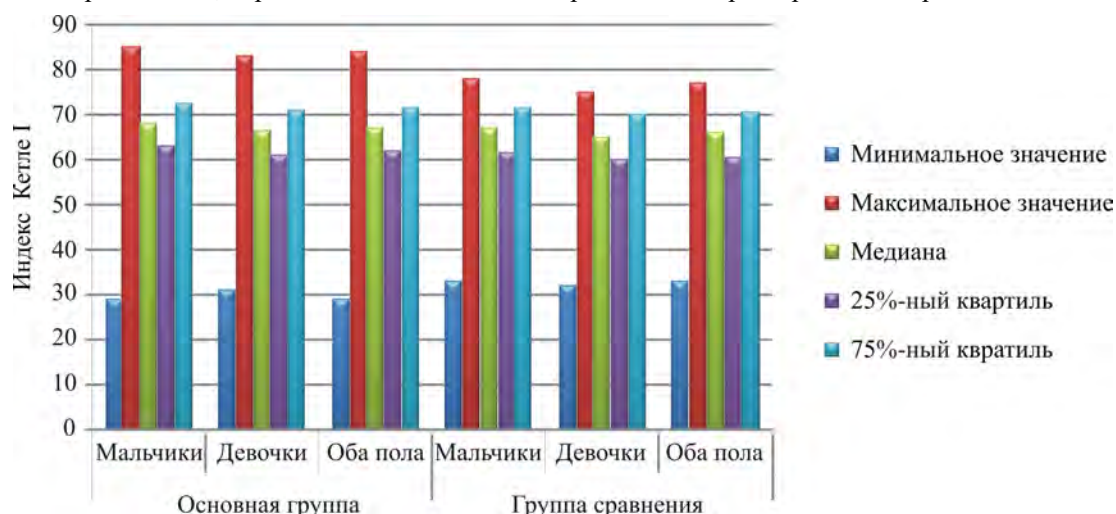


Рис. 3. Характеристика индекса пропорциональности Кетле I в группах

Таблица 5

Распределение новорожденных по весовым категориям

Пол	Малый вес (500–2499 г)			Нормальный вес (2500–3499 г)			Крупновесные (3500 г и более)		
	абс. (%)	доза матери	доза отца	абс. (%)	доза матери	доза отца	абс. (%)	доза матери	доза отца
<i>Основная группа, n = 8480</i>									
В целом	278* (3,3)	189,1	134,5	3926* (46,3)	167,4	145,4	4276* (50,4)	153,6	184,9
Мальчики	114* (1,3)	85,4	129,3	1784* (21)	161,2	143,4	2441* (28,8)	149,1	188,9
Девочки	164 (2,0)	190,2	134,5	2142* (25,3)	180,4	150,5	1835* (21,6)	159,4	179,4
<i>Группа сравнения, n = 4186</i>									
В целом	188 (4,5)	–	–	2117 (50,6)	–	–	1881 (44,9)	–	–
Мальчики	72 (1,7)	–	–	816 (19,5)	–	–	949 (22,7)	–	–
Девочки	116 (2,8)	–	–	1301 (31,1)	–	–	932 (22,3)	–	–

Примечание: доза – медиана накопленных доз внешнего гамма-облучения на гонады до зачатия, мГр; \* – статистически значимые различия с группой сравнения.



Развитие новорожденных, оцениваемое по категориям массы тела, имело статистически значимые различия в сравниваемых группах. Так, доля новорожденных с весом более 3500 г в основной группе была выше, чем в группе сравнения (50,4 и 44,9 % соответственно,  $p < 0,001$ ). Аналогичное статистически значимое преобладание крупновесных детей отмечалось среди мальчиков основной группы по сравнению с соответствующими данными в контрольной группе (28,8 и 22,7 % соответственно,  $p < 0,001$ ). В то же время число маловесных детей с пренатальной гипотрофией было выше в группе сравнения среди мальчиков ( $p = 0,008$ ) и по сумме наблюдений ( $p < 0,001$ ).

Удельный вес нормотрофиков значимо преобладал среди потомков необлученных родителей как в целом по группе, так и среди девочек ( $p < 0,001$  и  $p = 0,005$  соответственно), тогда как число новорожденных мальчиков с нормотрофией было значимо выше в основной группе ( $p = 0,017$ ).

Соотнесение родительских накопленных прекоцептивных доз внешнего гамма-облучения на гонады и категорий веса новорожденных показало неоднозначные результаты. Так, с увеличением накопленной материнской дозы на яичники отмечена тенденция к уменьшению массы тела новорожденных в группе в целом и среди девочек, среди мальчиков малый вес ассоциировался с меньшими дозами материнского облучения до зачатия. Между тем соотношение отцовского прекоцептивного облучения и массы новорожденных характеризовалось однонаправленностью: при нарастании накопленной прекоцептивной дозы внешнего гамма-облучения на семенники прослеживалась четкая тенденция к увеличению веса потомков.

Одной из причин превышения весоростовых показателей новорожденных мог быть паритет родов, при увеличении которого вероятно рождение более крупных детей. Так как в основной группе отмечалось значимо большее число повторнородящих матерей ( $p < 0,001$ ), был проведен дополнительный анализ антропометрии среди первенцев

с исключением новорожденных от повторных родов (табл. 6).

Средний возраст родителей при рождении первенцев составлял среди матерей основной группы 23,2 г, в контрольной – 22,5 г, среди отцов – 24,5 и 22,3 г соответственно. Как и ранее, сравнительный анализ показал значимое преобладание весоростовых параметров среди первенцев основной группы по сумме наблюдений и среди девочек отдельно. В то же время различия в антропометрии мальчиков не наблюдалось, не подтвердились различия в группах и по окружности головы новорожденных ( $p > 0,05$ ).

Дополнительное сравнение антропометрических признаков среди детей с нормальным сроком гестации с исключением новорожденных от преждевременных и запоздалых родов показало аналогичные результаты: значимое превышение массы тела и роста детей в основной группе по совокупности наблюдений ( $p < 0,001$  и  $p < 0,025$  соответственно) и среди девочек ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, анализ соматометрии отметил значимое преобладание весоростовых параметров у потомков работников ПО «Маяк», подвергшихся прекоцептивному пролонгированному производственному облучению. Для количественной оценки взаимосвязи родительских доз и антропометрических показателей новорожденных потомков был проведен корреляционный анализ (табл. 7).

Корреляционная взаимосвязь между весоростовыми параметрами новорожденных и материнскими дозами профессионального облучения характеризовалась достоверными уровнями значимости как для девочек, так и для мальчиков, однако величина коэффициентов корреляции была мала (0,036–0,051). Слабая, но статистически значимая связь наблюдалась при сопоставлении массы при рождении с отцовскими накопленными дозами профессионального облучения в основной группе в целом и среди мальчиков. Корреляционной связи роста новорожденных и отцовских накопленных доз внешнего гамма-облучения обнаружено не было.

Таблица 6

Характеристика параметров физического развития новорожденных от первых родов

Параметры	$M \pm s$			$Me [Q25; Q75]$		
	всего	мальчики	девочки	всего	мальчики	девочки
<i>Основная группа, n = 4058</i>						
МТ, кг	3,37 ± 0,47*	3,44 ± 0,48	3,31 ± 0,46*	3,4 [3,1; 3,68]	3,45 [3,15; 3,71]	3,3 [3,0; 3,6]
ДТ, см	51,5 ± 2,3*	51,8 ± 2,2	51,2 ± 2,31*	52 [50; 53]	52 [50; 53]	51 [50; 53]
ОГ, см	35,5 ± 1,4	35,7 ± 1,3	35,2 ± 1,35	36 [35; 36]	36 [35; 37]	35 [34; 36]
ОГр, см	34,5 ± 1,5	34,7 ± 1,5	34,3 ± 1,44	35 [34; 35]	35 [34; 36]	34 [33; 35]
<i>Группа сравнения, n = 2282</i>						
МТ, кг	3,32 ± 0,49	3,41 ± 0,51	3,26 ± 0,47	3,35 [3,0; 3,64]	3,43 [3,1; 3,7]	3,3 [3,0; 3,55]
ДТ, см	51,3 ± 2,4	51,7 ± 2,44	50,9 ± 2,2	51 [50; 53]	52 [50; 53]	51 [50; 52]
ОГ, см	35,4 ± 1,5	35,66 ± 1,47	35,17 ± 1,4	35 [35; 36]	36 [35; 37]	35 [34; 36]
ОГр, см	34,4 ± 1,6	34,67 ± 1,67	34,2 ± 1,6	35 [34; 35]	35 [34; 36]	34 [33; 35]

Примечание: МТ – масса тела, ДТ – длина тела, ОГ – окружность головы, ОГр – окружность груди,  $M$  – среднее значение,  $s$  – среднее квадратическое отклонение,  $Me$  – медиана выборки,  $[Q25; Q75]$  – интерквартильный размах, \* – значимые различия с группой сравнения.



Таблица 7

Корреляция между родительским прекоцептивным облучением и весоростовыми показателями новорожденных

Пол	Материнское прекоцептивное облучение				Отцовское прекоцептивное облучение			
	доза на гонады		доза Нр (10)		доза на гонады		доза Нр (10)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>Масса тела при рождении</i>								
Мальчики	0,051	< 0,001	0,051	< 0,001	0,041	< 0,01	0,04	< 0,01
Девочки	0,036	0,019	0,036	0,019	0,022	> 0,05	0,022	> 0,05
Оба пола	0,043	< 0,001	0,043	< 0,001	0,033	< 0,01	0,032	< 0,01
<i>Длина тела при рождении</i>								
Мальчики	0,037	0,016	0,037	0,016	0,024	> 0,05	0,022	> 0,05
Девочки	0,038	0,016	0,038	0,017	0,01	> 0,05	0,01	> 0,05
Оба пола	0,038	< 0,001	0,038	< 0,001	0,017	> 0,05	0,016	> 0,05

Примечание: *r* – коэффициент корреляции; *p* – уровень значимости.

Таблица 8

Относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ) формирования отклонений по категориям массы тела новорожденных

Масса тела новорожденных	Группа	Исход		ОР (95%-ный ДИ)	ОШ (95%-ный ДИ)
		есть	нет		
Мальчики					
Малый вес	Экспонированные*	114	4225	0,67 (0,5–0,9)	0,66 (0,49–0,89)
	Неэкспонированные	72	1765		
Нормальный вес	Экспонированные	1784	2555	0,93 (0,87–0,98)	0,87 (0,78–0,97)
	Неэкспонированные	816	1021		
Крупный вес	Экспонированные	2441	1898	1,09 (1,03–1,15)	1,2 (1,08–1,34)
	Неэкспонированные	949	888		
Девочки					
Малый вес	Экспонированные	164	3977	0,8 (0,64–1,01)	0,79 (0,62–1,01)
	Неэкспонированные	116	2233		
Нормальный вес	Экспонированные	2142	1999	0,93 (0,89–0,98)	0,86 (0,78–0,96)
	Неэкспонированные	1301	1048		
Крупный вес	Экспонированные	1835	2306	1,12 (1,05–1,19)	1,21 (1,09–1,34)
	Неэкспонированные	932	1417		
Оба пола					
Малый вес	Экспонированные	278	8202	0,73 (0,61–0,87)	0,72 (0,6–0,87)
	Неэкспонированные	188	3998		
Нормальный вес	Экспонированные	3926	4554	0,91 (0,88–0,95)	0,84 (0,78–0,91)
	Неэкспонированные	2117	2069		
Крупный вес	Экспонированные	4276	4204	1,12 (1,08–1,17)	1,25 (1,16–1,34)
	Неэкспонированные	1881	2305		

Примечание: \* – дети, чьи родители подверглись прекоцептивному облучению на производстве.

Доля объясняемой дисперсии по максимальному значению коэффициентов не превышала 0,3 %. Таким образом, данный анализ обнаружил слабую корреляцию между весоростовыми показателями при рождении и накопленными прекоцептивными родительскими дозами производственного внешнего гамма-облучения.

Оценка коэффициентов риска отклонений антропометрии среди новорожденных от экспонированных и интактных родителей подтвердила ранее описанные особенности (табл. 8).

Среди потомков работников ПО «Маяк» статистически значимо чаще регистрировался крупный вес при рождении: ОР 1,12 (ДИ 1,08–1,17), ОШ 1,25

(1,16–1,34). Эта закономерность достоверно прослеживалась как среди мальчиков: ОР 1,09 (1,03–1,15), ОШ 1,2 (1,08–1,34), так и среди девочек: ОР 1,12 (1,05–1,19), ОШ 1,21 (1,09–1,34). Категории малого и нормального веса значимо реже встречались среди новорожденных, чьи родители подвергались прекоцептивному облучению на производстве. Самый низкий риск маловесности у детей облученных родителей отмечен среди мальчиков: ОШ 0,66 (0,49–0,89).

Безусловно, было бы ошибочно предполагать, что физическое развитие новорожденных связано только с фактом производственного облучения родителей до зачатия ребенка. Среди многообразия факторов, определяющих рост и развитие плода,

в том числе генетических, биологических, микро-элементной недостаточности, патологии антенатального периода, инфекционной и соматической патологии плода [17, 18], достаточно сложно выделить ведущий для развития онтогенетических нарушений.

Согласно проведенной нами ранее оценке физического развития новорожденных детей работниц ПО «Маяк», подвергшихся прекоцептивному внешнему гамма-облучению, при факторном анализе, помимо материнского облучения (15,3 % дисперсии), выделены факторы, характеризующие антенатальный период (13,8 %), акушерско-гинекологический анамнез (13,5 %) и вредные привычки матерей (9,7 % дисперсии) [19]. Кроме того, немаловажную роль в физическом развитии детей могли играть медико-социальные особенности семей, проживающих в ЗАТО [20], что требует определенного внимания и отдельного анализа в последующем, в том числе с оценкой вклада облучения родителей непроизводственного характера.

**Выводы.** Соматометрические показатели являются одними из самых важных характеристик плода и новорожденного и могут рассматриваться в качестве ценных параметров для оценки эффектов прекоцептивного облучения. Ретроспективный анализ данных антропометрии новорожденных, родившихся в ЗАТО г. Озерска в 1949–1973 гг., проведен среди 13 880 детей, из которых у 9321 ребенка родители подвергались пролонгированному производственному радиационному воздействию на ПО «Маяк».

Обобщение результатов исследования показало, что наряду со значимыми различиями в группах по гестационному возрасту, паритету родов, репродуктивному здоровью матерей отмечено существенное превышение весовых параметров новорожденных потомков работников ПО «Маяк». Распределение по категориям массы тела показало больший вклад крупновесных детей (более 3500 г) среди потомков прекоцептивно облученных на производстве лиц по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,001$ . Сравнительная оценка соматотипов с использованием индексов пропорционально-

сти обнаружила значимость антропометрических индексов, отражающих массо-ростовые параметры, и подтвердила их превышение среди детей персонала ПО «Маяк».

Сопоставление антропометрических данных и дозиметрических характеристик родительского облучения показало явную тенденцию к увеличению веса новорожденных при нарастании накопленной прекоцептивной дозы внешнего гамма-облучения на семенники и тенденцию к уменьшению массы тела новорожденных с увеличением накопленной прекоцептивной дозы на яичники. В то же время количественная оценка взаимосвязи между родительским прекоцептивным облучением на производстве и весовыми параметрами новорожденных потомков продемонстрировала статистически значимую, но слабую по силе корреляционную связь.

Оценка коэффициентов риска показала, что среди потомков работников ПО «Маяк» статистически значимо реже регистрировались исходы в виде малого веса при рождении и нормотрофии. Вместе с тем среди них отмечено значимое преобладание новорожденных с массой тела больше 3500 г, что подтверждает предыдущие расчеты.

На примере когорты потомков персонала ПО «Маяк» получена современная оценка антропометрических показателей при рождении с учетом обновленных доз пролонгированного производственного радиационного воздействия на родителей. Выявленные особенности физического развития новорожденных могут расширить представление о тенденциях эпидемиологического мониторинга здоровья потомков персонала радиационно опасных производств и определить стратегические направления для целей профилактики.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках Государственного контракта № 11.314.20.2 от 03.06.2020 г. «Медицинские последствия воздействия ионизирующего излучения на здоровье населения и потомков, проживающих вблизи объектов, являющихся наследием освоения ядерных технологий в Российской Федерации».

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

### Список литературы

1. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2013 Report. Volume II. Scientific annex B: Effects of radiation exposure of children // UNSCEAR. – New York, 2013. – 284 p.
2. Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study / Y. Tatsukawa, J.B. Cologne, W.L. Hsu, M. Yamada, W. Ohishi, A. Hida, K. Furukawa, N. Takahashi [et al.] // J. Radiol. Prot. – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 281–293. DOI: 10.1088/0952-4746/33/2/281
3. Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации Международной комиссии по радиационной защите от 2007 года / пер. с англ. И.А. Гусева, под общ. ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандаля // Труды МКРЗ. – М.: Изд-во ООО ПКФ «Алана», 2009. – 344 с.
4. Epidemiological studies of atomic bomb radiation at the Radiation Effects Research Foundation / K. Ozasa, H.M. Cullings, W. Ohishi, A. Hida, E.J. Grant // Int. J. Radiat. Biol. – 2019. – Vol. 95, № 7. – P. 879–891. DOI: 10.1080/09553002.2019.1569778

5. Евтушенко Н.Н., Волосников Д.К., Аксеев А.В. Физическое развитие детей первого года жизни, родители которых подвергались хроническому радиационному воздействию // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 6. – С. 52–57.
6. Paternal exposure to medical-related radiation associated with low birthweight infants: A large population-based, retrospective cohort study in rural China / S. Chen, Y. Yang, Y. Qv, Y. Zou, H. Zhu, F. Gong, Y. Zou, H. Yang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 2. – P. e9565. DOI: 10.1097/MD.00000000000009565
7. Reproductive outcomes and Y chromosome instability in radiation-exposed male workers in cardiac catheterization laboratory / M.G. Andreassi, A. Borghini, C. Vecoli, E. Piccaluga, G. Guagliumi, M. del Greco, F. Gaita, E. Picano // Environ. Mol. Mutagen. – 2020. – Vol. 61, № 3. – P. 361–368. DOI: 10.1002/em.22341
8. Magnusson L.L., Bodin L., Wennborg H. Adverse pregnancy outcomes in offspring of fathers working in biomedical research laboratories // Am. J. Ind. Med. – 2006. – Vol. 49, № 6. – P. 468–473. DOI: 10.1002/ajim.20317
9. Offsprings of preconceptionally irradiated parents. Final report of a longitudinal study 1976–1994 and recommendations for patients' advisory / T. Herrmann, G. Thiede, K.R. Trott, L. Voigtman // Strahlenther. Onkol. – 2004. – Vol. 180, № 1. – P. 21–30. DOI: 10.1007/s00066-004-1223-4
10. Регистр здоровья детского населения г. Озёрска: результаты разработки, принципы ведения, возможности и перспективы / С.Ф. Соснина, Н.Р. Кабирова, П.В. Окотенко, С.А. Рогачёва, Ю.В. Царёва, Е.А. Груздева, М.Э. Сокольников // Медицина экстремальных ситуаций. – 2017. – Т. 61, № 3. – С. 95–103.
11. Napier B.A. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013): an introduction to the documentation // Radiat. Prot. Dosimetry. – 2017. – Vol. 176, № 1–2. – P. 6–9. DOI: 10.1093/rpd/ncx020
12. Fetal growth standards: the NICHD fetal growth study approach in context with INTERGROWTH-21st and the World Health Organization Multicentre Growth Reference Study / K.L. Grantz, M.L. Hediger, D. Liu, G.M. Buck Louis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 218, № 2S. – P. S641–S655.e28. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.593
13. Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития детей с помощью перцентильных диаграмм // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 431–437. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1808
14. Сравнительная оценка постнатального роста недоношенных детей с использованием различных нормативов и стандартов / Н.Л. Черная, Г.С. Маскова, В.М. Ганузин, Е.А. Ермолина // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 8. – С. 79–83.
15. Пастухова Е.И., Шалагинов С.А., Аксеев А.В. Число беременностей и родов у женщин, подвергшихся действию хронического ионизирующего излучения на реке Тече // Вестник Челябинского государственного университета. – 2013. – Т. 298, № 7. – С. 82–84.
16. Медико-биологические эффекты хронического воздействия ионизирующей радиации на человека / А.В. Аксеев, Л.Ю. Крестинина, Т.А. Варфоломеева, Е.В. Остроумова, С.А. Пушкарёв, С.А. Шалагинов, О.И. Худякова, Г.А. Веремеева [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. – Т. 9, № 2 (52). – С. 8–10.
17. C A.K., Basel P.L., Singh S. Low birth weight and its associated risk factors: Health facility-based case-control study // PLoS One. – 2020 – Vol. 15, № 6. – P. e0234907. DOI: 10.1371/journal.pone.0234907
18. Сиротина З.В., Соколов В.Н. Факторы высокого риска при внутриутробном развитии плода (клиническая лекция) // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2020. – Т. 84, № 2. – С. 59–65. DOI: 10.33454/1728-1261-2020-2-59-65
19. Соснина С.Ф., Окотенко П.В. Физическое развитие новорожденных детей работников радиационно опасного производства // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – Т. 64, № 3. – С. 14–20.
20. Волосников Д.К., Соснина С.Ф. Медико-социальная характеристика семей, проживающих в закрытом административном территориальном образовании (г. Озёрск), имеющих детей подросткового возраста // Социология медицины. – 2010. – № 2. – С. 59–61.

*Соснина С.Ф., Окотенко П.В., Сокольников М.Э. Антропометрические параметры новорожденных детей персонала радиационно опасного производства как показатели мониторинга последствий родительского облучения // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 36–47. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.04*



## Research article

# ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS IN NEWBORN CHILDREN OF PERSONNEL EMPLOYED AT RADIATION-HAZARDOUS PRODUCTION AS INDICATORS USED IN MONITORING OVER CONSEQUENCES OF PARENTAL EXPOSURE TO RADIATION

**S.F. Sosnina, P.V. Okatenko, M.E. Sokolnikov**

Southern Urals Biophysics Institute of FMBA of Russia, 19 Ozerskoe shosse, Ozersk, 456780, Russian Federation

*Physical development of offspring can be an important criterion applied to assess effects produced by parental exposure. The cohort that includes workers employed at Mayak Production Association (PA), the first nuclear fuel cycle production facility in Russia, is a valuable information source for analyzing consequences of occupational exposure.*

*Our objective was to analyze somatometric parameters of newborn children of Mayak PA workers who were occupationally exposed to pre-conception external gamma-radiation.*

*We retrospectively analyzed anthropometric measurements of 13,880 newborn children, all born in 1949–1973; 9321 children were conceived by parents who were long-term occupationally exposed to radiation at Mayak PA. The analysis covered the core anthropometric elements including height, weight, head circumference, and chest circumference. Development proportionality was estimated by using Quetelet, Vervek – Vorontsov's, and Erismann indexes. We estimated a correlation between anthropometric measurements and accumulated parental pre-conception external gamma radiation dose and calculated relative risk coefficients and odds ratio with 95 % confidence interval.*

*We established that parents were exposed to a wide range of external gamma radiation doses, up to 4075.6 mGy to the ovaries and 5653.1 mGy to the testicles. There was a weak correlation between newborns' height and weight and parental exposure. We also detected a trend for a decrease in newborns' body mass with increasing accumulated pre-conception dose of external gamma radiation to the ovaries and, conversely, for an increase in it with a growing dose to the testicles. We revealed a statistically significant increase in height and weight among children conceived and born by Mayak PA workers, namely, a greater share of children with high body mass at birth. Analysis of children's somatotypes confirmed excessive values of proportionality indexes that showed height and weight measurements among children of exposed parents. Additional analysis of firstborns and children with proper duration of gestation produced the same results. Risk assessment indicated there was significant prevalence of children with high body mass among offspring of exposed people.*

*We also assessed physical development of Mayak PA workers' newborns taking into account the latest data on long-term occupational exposure; this assessment is vital for epidemiological monitoring over health of children born by personnel employed at radiation-hazardous production facilities.*

**Key words:** physical development, newborns, radiation-hazardous production facilities, pre-conception exposure, dose to the gonads, Mayak PA personnel, offspring, Quetelet index, Vervek – Vorontsov's index, Erismann index.

## References

1. UNSCEAR. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2013 Report. Volume II. Scientific annex B: Effects of radiation exposure of children. New York, 2013, 284 p.
2. Tatsukawa Y., Cologne J.B., Hsu W.L., Yamada M., Ohishi W., Hida A., Furukawa K., Takahashi N. [et al.]. Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study. *J. Radiol. Prot.*, 2013, vol. 33, no. 2, pp. 281–293. DOI: 10.1088/0952-4746/33/2/281
3. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. In: J. Valentin ed. *Annals of the ICRP*, Elsevier, 2007.
4. Ozasa K., Cullings H.M., Ohishi W., Hida A., Grant E.J. Epidemiological studies of atomic bomb radiation at the Radiation Effects Research Foundation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2019, vol. 95, no. 7, pp. 879–891. DOI: 10.1080/09553002.2019.1569778

© Sosnina S.F., Okatenko P.V., Sokolnikov M.E., 2022

**Svetlana F. Sosnina** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at Radiation Epidemiology Laboratory (e-mail: sosnina@subi.su; tel.: +7 (35130) 71-652; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1553-0963>).

**Pavel V. Okatenko** – Head of the group on hardware and software at Radiation Epidemiology Laboratory (e-mail: okatenko@subi.su; tel.: +7 (35130) 76-903; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-1808>).

**Mikhail E. Sokolnikov** – Doctor of Medical Sciences, Head of Epidemiology Department (e-mail: sokolnikov@subi.su; tel.: +7 (35130) 71-652; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9492-4316>).

5. Evtushenko N.N., Volosnikov D.K., Akleev A.V. Fizicheskoe razvitiye detei pervogo goda zhizni, roditeli kotorykh podvergalis' khronicheskomu radiatsionnomu vozdeistviyu [Physical development of children during the first year of life whose parents were chronically exposed to radiation]. *Pediatrya*, 2010, vol. 89, no. 6, pp. 52–57 (in Russian).
6. Chen S., Yang Y., Qv Y., Zou Y., Zhu H., Gong F., Zou Y., Yang H. [et al.]. Paternal exposure to medical-related radiation associated with low birthweight infants: A large population-based, retrospective cohort study in rural China. *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97, no. 2, pp. e9565. DOI: 10.1097/MD.0000000000009565
7. Andreassi M.G., Borghini A., Vecoli C., Piccaluga E., Guagliumi G., Del Greco M., Gaita F., Picano E. Reproductive outcomes and Y chromosome instability in radiation-exposed male workers in cardiac catheterization laboratory. *Environ. Mol. Mutagen.*, 2020, vol. 61, no. 3, pp. 361–368. DOI: 10.1002/em.22341
8. Magnusson L.L., Bodin L., Wennborg H. Adverse pregnancy outcomes in offspring of fathers working in biomedical research laboratories. *Am. J. Ind. Med.*, 2006, vol. 49, no. 6, pp. 468–473. DOI: 10.1002/ajim.20317
9. Herrmann T., Thiede G., Trott K.R., Voigtmann L. Offsprings of preconceptionally irradiated parents. Final report of a longitudinal study 1976–1994 and recommendations for patients' advisory. *Strahlenther. Onkol.*, 2004, vol. 180, no. 1, pp. 21–30. DOI: 10.1007/s00066-004-1223-4 (in German).
10. Sosnina S.F., Kabirowa N.R., Okatenko P.V., Rogacheva S.A., Tsareva Yu.V., Gruzdeva E.A., Sokolnikov M.E. Ozyorsk Children's Health register: development results, management guidelines, potential and prospects. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii*, 2017, vol. 61, no. 3, pp. 95–103 (in Russian).
11. Napier B.A. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013): an introduction to the documentation. *Radiat. Prot. Dosimetry*, 2017, vol. 176, no. 1–2, pp. 6–9.
12. Grantz K.L., Hediger M.L., Liu D., Buck Louis G.M. Fetal growth standards: the NICHD fetal growth study approach in context with INTERGROWTH-21st and the World Health Organization Multicentre Growth Reference Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2018, vol. 218, no. 2S, pp. S641–S655.e28. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.593
13. Kildiyarova R.R. Assessing physical development of children with percentile diagrams. *Voprosy sovremennoi pediatrii*, 2017, vol. 16, no. 5, pp. 431–437. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1808 (in Russian).
14. Chernaya N.L., Maskova G.S., Ganuzin V.M., Ermolina E.A. Comparative evaluation of postnatal growth of premature babies using different regulations and standards. *Prakticheskaya meditsina*, 2018, vol. 16, no. 8, pp. 79–83 (in Russian).
15. Pastukhova E.I., Shalaginov S.A., Akleev A.V. Chislo beremennostei i rodov u zhenshchin, podvergnutyykh deistviyu khronicheskogo ioniziruyushchego izlucheniya na reke Tsehe [The number of pregnancies and births in women exposed to chronic ionizing radiation on the Tcha river]. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2013, vol. 298, no. 7, pp. 82–84 (in Russian).
16. Akleev A.V., Krestinina L.Yu., Varfolomeeva T.A., Ostroumova E.V., Pushkarev S.A., Shalaginov S.A., Khudyakova O.I., Veremeeva G.A. [et al.]. Mediko-biologicheskie efekty khronicheskogo vozdeistviya ioniziruyushchei radiatsii na cheloveka [Medico-biological effects of chronic exposure to ionizing radiation on humans]. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*, 2008, vol. 9, no. 2 (52), pp. 8–10 (in Russian).
17. C A.K., Basel P.L., Singh S. Low birth weight and its associated risk factors: Health facility-based case-control study. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 6, pp. e0234907. DOI: 10.1371/journal.pone.0234907
18. Sirotina Z.V., Sokolov V.N. High risk factors for fetal development (clinical lecture). *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*, 2020, vol. 84, no. 2, pp. 59–65 (in Russian).
19. Sosnina S.F., Okatenko P.V. Physical development of newborns of female radiation workers. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2017, vol. 64, no. 3, pp. 14–20 (in Russian).
20. Volosnikov D.K., Sosnina S.F. Mediko-sotsial'naya kharakteristika semei, prozhivayushchikh v zakrytom administrativnom territorial'nom obrazovanii (g. Ozersk), imeyushchikh detei podrostkovogo vozrasta [The medical and social characteristics of families with children of adolescent age residing in the closed administrative territorial formation Ozersk]. *Sotsiologiya meditsiny*, 2010, no. 2, pp. 59–61 (in Russian).

Sosnina S.F., Okatenko P.V., Sokolnikov M.E. Anthropometric measurements in newborn children of personnel employed at radiation-hazardous production as indicators used in monitoring over consequences of parental exposure to radiation. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 36–47. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.04.eng

Получена: 12.01.2022

Одобрена: 25.01.2022

Принята к публикации: 11.03.2022



Научная статья

## ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ РИСКА РЕПРОДУКТИВНОМУ ЗДОРОВЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОГО ВРЕДНЫМИ ФАКТОРАМИ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ И ТРУДОВОГО ПРОЦЕССА

П.З. Шур<sup>1</sup>, Н.В. Зайцева<sup>1</sup>, Д.Н. Лир<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 6140045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

*Предложены методические подходы к количественной оценке профессионального риска (ПР), которые позволяют выделить приоритетные направления для предупреждения репродуктивных потерь, обусловленных как профессиональными заболеваниями (ПЗ), так и болезнями, связанными с условиями труда (БСУТ).*

*Количественная оценка ПР учитывает дополнительную вероятность развития нарушений и тяжести этих нарушений. При оценке ПР репродуктивному здоровью целесообразно принимать во внимание гендерные особенности, наличие сенситивных периодов репродуктивного цикла, разные физиологические состояния, а также обусловленность профессиональными факторами нарушений здоровья у потомства. В основе оценки находится эпидемиологическое исследование. Алгоритм предусматривает также определение уровня ПР репродуктивных нарушений; определение уровня интегрального ПР репродуктивных нарушений (представляет собой сочетанный учет нарушений, относящихся как к ПЗ, так и к БСУТ при воздействии разных факторов); категоризирование и оценку приемлемости уровней ПР репродуктивному здоровью. Установление тяжести последствий ответов (эффектов) со стороны репродуктивного здоровья предлагается проводить с использованием коэффициентов, рекомендуемых ВОЗ, и с помощью «уровня потерь фертильности», который значим при оценке последствий для потомства. В случае выявления риска как для экспонируемого работника, так и для потомства результатом итоговой оценки рекомендуется выбор приоритетного (максимального) уровня риска.*

*Апробация методических подходов на примере женщин, работающих на нефтехимическом производстве под воздействием вредных производственных факторов (химический фактор и напряженность трудового процесса) с классом условий труда 3.1, позволила установить, что уровень интегрального риска для репродуктивного здоровья составляет  $1,6 \cdot 10^{-2}$  и свидетельствует о формировании неприемлемого риска. Кроме того, производственные факторы матери формируют неприемлемый уровень риска для развития здорового потомства (уровень  $3 \cdot 10^{-3}$ ). Такое репродуктивное нарушение, как бесплодие, обуславливает «малый» уровень риска для женщины, тогда как для потенциального потомства уровень риска возрастает до «высокого». Результатом итоговой оценки является выбор максимального уровня, то есть «высокого» риска для здоровья потомства.*

**Ключевые слова:** методические подходы, количественная оценка, оценка риска, репродуктивное здоровье, профессиональные факторы, факторы трудового процесса, нефтехимическое производство.

В соответствии с Концепцией демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. (утв. указом Президента от 9 октября 2007 г. № 1351)<sup>1</sup> и задачами национального проек-

та «Демография», реализация которого предусмотрена до 2024 г., определен ряд стратегических направлений, в том числе увеличение суммарного коэффициента рождаемости (до 1,7 ребенка на од-

© Шур П.З., Зайцева Н.В., Лир Д.Н., 2022

**Шур Павел Залманович** – доктор медицинских наук, ученый секретарь (e-mail: shur@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105>).

**Зайцева Нина Владимировна** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель (e-mail: znv@fcrisk.ru; тел. 8 (342) 236-16-61; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

**Лир Дарья Николаевна** – кандидат медицинских наук, заведующий отделом анализа риска для здоровья населения, доцент кафедры гигиены медико-профилактического факультета (e-mail: lir@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 212-53-38; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7738-6832>).

<sup>1</sup> Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента РФ от 9 октября 2007 г. № 1351 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_71673/7a46cb13de731db3333fcd77a4f7887e468287e3/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_71673/7a46cb13de731db3333fcd77a4f7887e468287e3/) (дата обращения: 26.12.2021).

ну женщину)<sup>2</sup>. Вместе с тем наметившаяся в 2010 г. положительная тенденция в динамике российских демографических показателей приобрела к настоящему времени обратное направление. Сегодня демографическая ситуация характеризуется снижением рождаемости и увеличением смертности. По данным официальной статистики в 2020 г. суммарный коэффициент рождаемости составил 1,5 против 1,77 в 2015 г., когда этот показатель был максимальным за предшествующий 20-летний период. Общая рождаемость сократилась до 9,8 ‰ (или на 26 % меньше показателей 2015 г.), смертность возросла до 14,6 ‰ (или на 12 % в сравнении с 2015 г.), в результате чего сформировалась естественная убыль, равная 4,8 ‰.

Вредные факторы производственной среды и трудового процесса могут являться как причиной профессиональных заболеваний (ПЗ), так и запускать патогенетические механизмы развития и прогрессирования болезней, связанных с условиями труда (БСУТ) [1]. Примером вредного воздействия некоторых агентов, обнаруженных на рабочем месте и известных уже много лет, является способность свинца вызывать выкидыши, мертворождения и бесплодие у женщин-гончаров. В последнее время установлено, что вредные условия труда обуславливают до 61 % женского бесплодия, до 87 % – развитие миомы матки. С увеличением класса вредности и опасности условий труда возрастает этиологическая доля отрицательного воздействия на репродуктивную систему. Более того, при работе беременной женщины в неблагоприятных условиях труда вклад воздействия для новорожденного значительно больше, чем для беременной [2].

Поскольку гигиеническая оценка условий труда не ориентирована на критерии нарушения здоровья, в том числе репродуктивного, а число установленных зависимостей развития репродуктивных нарушений от экспозиции профессиональных факторов ограничено, их описание не содержит количественных параметров, априорная оценка репродуктивного риска в большинстве случаев нецелесообразна. Апостериорная полуколичественная оценка риска применяется только в случае ПЗ. В связи с этим становится актуальной разработка методических подходов к количественной оценке профессионального риска (ПР), что позволит выделить приоритетные направления для предупреждения репродуктивных потерь, обусловленных как ПЗ, так и БСУТ.

**Цель исследования** – обосновать и апробировать методические подходы к количественной оценке риска репродуктивному здоровью, связанного с факторами производственной среды и трудового процесса.

**Материалы и методы.** Разработка научно обоснованных подходов и алгоритма количественной

оценки риска проведена на базе анализа литературы и нормативно-методических документов, включающих принципиальные положения к оценке ПР, а также особенности развития репродуктивных нарушений и негативных последствий со стороны будущего потомства, обусловленные действием неблагоприятных средовых факторов [3, 4].

Для задач апробации использовано ранее опубликованное исследование, в котором установлены причинно-следственные связи между состоянием репродуктивного здоровья и вредными условиями труда. При выборе исследования проанализированы публикации из общепризнанных систем цитирования (eLibrary, CyberLeninka, Google Scholar, Web of Science, Scopus, РИНЦ, ВАК и пр.). Согласно ключевым словам «профессиональный риск» и «репродуктивное здоровье» за период с 2011 по 2021 г. (десятилетний период) идентифицировано не менее 800 публикаций. Наибольший интерес представляли те из них, которые описывали поперечные аналитические эпидемиологические исследования, содержащие показатели вероятности негативного ответа со стороны репродуктивной функции женщин и развития потомства в группах наблюдения и сравнения. При этом в опытной группе условия труда должны включать вредные производственные факторы и соответствовать классу не ниже 3.1.

Результаты такого исследования изложены в статье М.К. Гайнуллиной, в которой изучена частота гинекологической заболеваемости, фертильной функции и исхода беременности у женщин-работниц (инженеры-химики, лаборанты химического анализа, пробоотборщики и др.) нефтехимического производства (НХП). Численность выборки составила 512 человек [5]. Подходы к количественной оценке ПР основываются на ключевых этапах оценки риска: идентификация опасности, оценка экспозиции, оценка зависимости «экспозиция – ответ», характеристика риска [6].

**Результаты и их обсуждение.** Имеющиеся особенности развития репродуктивных нарушений требуют внесения уточнений в реализацию некоторых этапов оценки риска. В ходе идентификации опасности ввиду гендерных физиологических отличий должно быть предусмотрено определение негативных ответов (эффектов), специфичных для мужского и женского организма, а также опосредованные для пар, то есть те, в которых оба пола могут играть важную роль, если они подвергаются воздействию. Кроме того, наличие связи условий труда матери, этиологический вклад которых достигает 78 %, и здоровья ребенка определяет необходимость учитывать вероятные негативные ответы (эффекты) у будущего потомства [7–9]. Важным отличием является то, что наличие чувствительных периодов репродуктивного развития (цикла) и физиологических состояний (беременности у женщин

<sup>2</sup> Паспорт национального проекта «Демография» / утв. Президентом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 г. № 16 [Электронный ресурс] // Минтруд России. – URL: <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demography/> (дата обращения: 26.12.2021).

или кормления грудью новорожденного) также обуславливает разные репродуктивные исходы и не исключает их появления в отдаленный период после прекращения воздействия фактора [4]. Например, в отношении химического фактора известно, что для разных периодов репродуктивного цикла опасны определенные токсиканты, о чем будет свидетельствовать маркировка вещества<sup>3</sup>.

Основываясь на данных литературы, всю совокупность ответов (эффектов) условно можно разделить на специфические и неспецифические повреждения. К специфическим повреждениям относятся такие ответы (эффекты), возникновение которых наиболее вероятно связано с относительным числом и перечнем вредных факторов, а также интенсивностью их воздействия. Неспецифические ответы (эффекты) развиваются по причине снижения иммунорезистентности, ухудшения детоксикационной функции, вегетативных нарушений и т.д.<sup>4</sup> [8–12]. В табл. 1 представлены систематизированные ответы (эффекты) репродуктивных нарушений, обусловленные влиянием факторов производственной среды и трудового процесса, которые учитывают такие критерии, как специфичность исхода, гендерные особенности, разные периоды репродуктивного цикла и физиологических состояний.

Вместе с тем в нормативно-методических документах только два репродуктивных исхода отнесены к ПЗ: опущение и выпадение женских половых органов (N81), обусловленные тяжелым физическим трудом (подъем, перемещение тяжестей в сочетании с вынужденной рабочей позой); злокачественные новообразования женских половых органов и молочной железы (C50–C58), обусловленные воздействием на организм ионизирующего излучения или химических веществ<sup>5</sup>.

Этап оценки зависимости «экспозиция – ответ» предполагает установление причинно-следственных связей между показателями уровня воздействия (экспозиции) фактора и вероятности (частоты) негативных ответов (эффектов) в состоянии здоровья работников и позволяет выявить количественные закономерности изменчивости. Для установления причинно-следственной связи негативных измене-

ний используются эпидемиологические критерии ( $RR \geq 1,5$ )<sup>6</sup>.

Дизайн эпидемиологического исследования для оценки риска репродуктивному здоровью может изменяться в зависимости от типа изучаемого последствия и периода его проявления. Поперечное сплошное эпидемиологическое исследование (англ. – cross-sectional study, prevalence study) является предпочтительным дизайном для исследования оценки риска развития заболеваний у женщин вне беременности или мужчин, так как описывает состояние здоровья изучаемой группы работающих в определенный момент времени [18]. Тогда как для оценки риска репродуктивных нарушений, которые возникают в отдаленный период после прекращения воздействия производственного фактора, как у женщин, мужчин, так и у потомства, целесообразно применение исследования типа «случай – контроль» (case – control study, case – referent study) [19].

Этап характеристики риска предполагает расчет показателей риска, категорирование их уровней, выявление приоритетных факторов рабочей среды и трудового процесса, формирующих ПР.

Алгоритм количественной оценки группового ПР репродуктивному здоровью включает следующую принципиальную последовательность:

- расчет вероятности, в том числе дополнительной, развития репродуктивных нарушений в группах исследования и контроля;
- расчет уровня ПР репродуктивных нарушений;
- расчет уровня интегрального ПР репродуктивных нарушений;
- категорирование и оценка приемлемости уровней ПР репродуктивному здоровью.

Расчет вероятности развития  $i$ -го репродуктивного нарушения ( $p_{\text{рн}}^i$ ) в группе исследования (или «случай») и группе контроля осуществляется при помощи вычисления частоты такого нарушения по формуле (1):

$$p_{\text{рн}}^i = n_{\text{рн}}^i / N^i, \quad (1)$$

где  $n_{\text{рн}}^i$  – количество лиц с  $i$ -м репродуктивным нарушением в каждой группе,  $N^i$  – число работников в каждой группе.

<sup>3</sup> ГОСТ Р 58474-2019. Предупредительная маркировка химической продукции. Общие требования / утв. и введ. в действ. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 8 августа 2019 г. № 455-ст (вступает в силу с 01.06.2022) (взамен ГОСТ 31340-2013) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200167657> (дата обращения: 16.12.2021).

<sup>4</sup> Методические рекомендации № 11-8/240-09. Гигиеническая оценка вредных производственных факторов и производственных процессов, опасных для репродуктивного здоровья человека / утв. Департаментом Госсанэпиднадзора РФ 12.07.2002 г. [Электронный ресурс] // Гарант: информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/4180225/> (дата обращения: 16.12.2021).

<sup>5</sup> Об утверждении перечня профессиональных заболеваний: Приказ Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 № 417н [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902346847> (дата обращения: 27.12.2021).

<sup>6</sup> Р 2.2.1766-03. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки / утв. Главным государственным санитарным врачом, Первым заместителем министра здравоохранения РФ Г.Г. Онищенко 24 июня 2003 г. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2004. – 24 с.



Таблица 1

Перечень нарушений репродуктивного здоровья, обусловленных влиянием факторов производственной среды и трудового процесса [8–17]

Пол и период репродуктивного цикла	Специфические ответы (эффекты) репродуктивных нарушений	Неспецифические ответы (эффекты) репродуктивных нарушений
Женщина вне беременности	Утрата или снижение способности к оплодотворению – нарушение менструальной функции (N91, N92, N94), бесплодие (N97), ранний климакс (N95); – невоспалительные болезни женских половых органов (N80–N98): эндометриоз (N80); невоспалительные поражения яичников (N83); гиперпластический процесс в матке (N85); дисплазии и лейкоплакия шейки матки (N87–N88); – новообразования женских половых органов (D25–D28): миома матки (D26); – мастопатия (N60); – опущение и выпадение женских половых органов (N81); – злокачественные новообразования женских половых органов и молочных желез (C50–C58); – нарушение популяционного профиля гормональных маркеров в моче в течение двух циклов для оценки уровня овуляторной дисфункции (ЛГ, ФСГ, ХГ у 100 женщин) (E28)	Неспецифические воспалительные болезни женских тазовых органов (N60–N73, N76, N77)
Женщина в период беременности	Неблагоприятный исход продуктов зачатия – спонтанный (самопроизвольный) аборт (O03), внематочная беременность (O00), пузырный занос (O01), другие аномалии продуктов зачатия (O02), привычный выкидыш (N96), мертворождения (Z37); угроза прерывания беременности (O20.0)	Осложнение имеющейся соматической патологии – анемия беременных (O99); – осложнения беременности – развитие гестозов первой половины беременности (O21), гестозов второй половины беременности (O10–O16); – преждевременные роды (O42, O60), аномалии родовой деятельности (O62)
Отрицательные ответы (эффекты) у потомства	Воздействие на развивающийся плод – врожденные пороки развития (Q00–Q89), повреждения плода, обусловленные состоянием матери, в том числе производственной травмой, отравлением, профессиональным заболеванием (P00); – задержка физического (R20) и психического развития (F80–F89), поведенческие нарушения (F91–F92), злокачественные и доброкачественные новообразования у первого и последующих поколений (D10–D36, C00–C97)	Нарушения развития плода – внутриутробная гипоксия плода (P20), внутриутробная задержка роста плода (P05), отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00–P96)
Женщина, недавно родившая и кормящая грудью	Нарушение лактации (O92)	
Мужчина фертильного периода	Снижение способности к оплодотворению (гонадотропное, гонадотоксическое действие) – мужское бесплодие (N46) из-за уменьшения концентрации сперматозоидов в эякуляте до 2 млн/мл и менее, снижение подвижности и других показателей функциональной активности (качества спермы); – нарушение эндокринного статуса – изменение популяционного профиля сывороточных концентраций мужских гормонов (фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, тестостерона, пролактина при 3-кратном определении у 50–100 мужчин); – новообразования яичек и грудных желез (C62)	Нарушение половой возбудимости (F52)

Расчет дополнительной вероятности развития  $i$ -го репродуктивного нарушения  $p_{\text{рн доп}}^i$  у работающих производится при помощи вычисления разности вероятностей развития такого заболевания в группе исследования  $p_{\text{рн}}^i$  и в группе сравнения  $p_{\text{рн срав}}^i$  по формуле (2):

$$p_{\text{рн доп}}^i = p_{\text{рн}}^i - p_{\text{рн срав}}^i \quad (2)$$

Расчет уровня группового риска  $i$ -го репродуктивного нарушения ( $R_{\text{рн}}^i$ ) в группах исследования выполняется по формуле (3):

$$R_{\text{рн}}^i = p_{\text{рн доп}}^i \cdot G^i, \quad (3)$$

где  $p_{\text{рн доп}}^i$  – дополнительная вероятность развития  $i$ -го репродуктивного нарушения,  $G^i$  – показатель тяжести последствия  $i$ -го репродуктивного нарушения.

Интегральный риск учитывает вероятные негативные последствия при воздействии комплекса вредных факторов производственной среды и трудового процесса. Расчет уровня интегрального риска, обусловленного репродуктивными нарушениями, связанными как с ПЗ, так и с БСУТ, под воздействием факторов производится по формуле (4):

$$R_{\text{рн}}^{\text{инт}} = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - R_{\text{рн}}^i). \quad (4)$$

Критерии для категорирования уровней риска соотносятся с предложенными в статье Н.В. Зайцевой [3]. В качестве приемлемых (допустимых) рассматриваются пренебрежимо малый и малый уровни профессионального риска.

Тяжесть последствий вредного воздействия фактора является детерминантой, характеризующей риск. Для определения тяжести последствий тех или иных ответов (эффектов) репродуктивного здоровья целесообразно использовать коэффициенты на уровнях, рекомендуемых ВОЗ [20, 21]. Однако, учитывая, что одни и те же последствия потенциально могут иметь значение не только для работника, но и для его потомства (возможности иметь потомство), предлагается использовать показатель «уровень потерь фертильности». Определение такого показателя базируется на сведениях о продолжительности фертильного периода и периода безуспешного зачатия ребенка. Так, при полной потере возможности зачатия ребенка у мужчин и женщин уровень потерь фертильности рекомендуется принимать равным «1», при частичной потере – вычисляется кратность потерь. Источником информации при этом могут быть данные социологического исследования и медицинские данные. Следует отметить, что итоговая оценка учитывает выявленные риски как со стороны экспонируемого работника, так и последствий для потомства с выбором приоритетного (максимального) уровня риска.

Таким образом, при оценке риска репродуктивному здоровью необходимо учитывать гендерные особенности, наличие сенситивных периодов репродуктивного цикла, разные физиологические состояния, а также обусловленность профессиональными факторами нарушений здоровья у потомства. Количественная оценка риска предусматривает учет дополнительной вероятности развития наруше-

ний и тяжести этих нарушений. Основой для количественной оценки риска предлагаются результаты эпидемиологических исследований. При этом дизайн эпидемиологического исследования может меняться в зависимости от типа изучаемого последствия и периода его проявления. Особенностью оценки тяжести ответов являются не только потери здоровья потенциальных родителей, но и вред, обусловленный сокращением рождаемости и развитием нарушений и заболеваний, в том числе врожденных, у детей.

Апробация проведена на основе результатов исследования гинекологической заболеваемости, фертильной функции и исхода беременности у женщин-работниц НХП (инженеры-химики, лаборанты химического анализа, пробоотборщики и др.) [5]. Условия труда на производстве соответствуют классу 3.1 (вредный 1-й степени). Сформированы они сочетанным воздействием химического фактора (предельные, непредельные, ароматические углеводородов и их производных, пары жирных кислот и спиртов, фенол, неорганические токсические соединения углерода, серы, азота и др.) и напряженностью трудового процесса (трехсменный график работы).

В табл. 2 представлены исходные показатели частоты негативных ответов (эффектов) со стороны репродуктивного здоровья женщин с учетом репродуктивных циклов, а также эпидемиологические критерии (относительный риск –  $RR$ ; этиологическая доля –  $EF$ ), подтверждающие степень связи патологии с профессиональными вредностями.

На основе данных частоты репродуктивных потерь работниц НХК в группах исследования и контроля определена дополнительная вероятность каждого ответа (табл. 3).

С учетом тяжести установленных последствий проведены расчет и оценка уровня риска для репродуктивного здоровья, результаты которых представлены в табл. 3.

Установлено, что у женщин-работниц НХП в период репродуктивного цикла вне беременности риск развития бесплодия составляет  $4 \cdot 10^{-4}$  и классифицируется как «малый», тогда как риск нарушений менструальной функции и развития доброкачественных новообразований повышается до категории «умеренный» – уровни  $2 \cdot 10^{-3}$  и  $1 \cdot 10^{-3}$  соответственно. В период беременности определен «умеренный»

Таблица 2

Показатели частоты негативных ответов со стороны репродуктивного здоровья женщин-работниц нефтехимического производства и эпидемиологические критерии

Период репродуктивного цикла	Заболевание (код по МКБ)	Частота ответа	$RR$	$EF$ , %	Степень связи
Женщина вне беременности	Нарушение менструальной функции (N91, N92, N94)	$27,1 \pm 1,9$	4,3	79,6	Очень высокая
	Доброкачественные новообразования (D25–D28)	$18,7 \pm 1,7$	2,5	60,0	Высокая
	Бесплодие (N97)	$9,4 \pm 1,3$	2,2	54,5	Высокая
Женщина в период беременности	Угроза прерывания беременности (O20.0)	$41,9 \pm 2,7$	1,6	37,5	Средняя
	Гестозы второй половины беременности (O10–O16)	$48,9 \pm 2,7$	1,9	47,4	Средняя
Потомство	Внутриутробная гипоксия плода (P20)	$39,1 \pm 2,6$	5,2	80,8	Очень высокая

Таблица 3

## Результаты расчета уровня риска для репродуктивного здоровья женщин-работниц нефтехимического производства

Период репродуктивного цикла	Заболевание (код по МКБ)	$p_{\text{рн доп}}^i$	$G^i$	$R^i$	Категория риска
Женщина вне беременности	Нарушение менструальной функции (N91, N92, N94)	0,208	0,011	$2 \cdot 10^{-3}$	Умеренный
	Доброкачественные новообразования (D25–D28)	0,112	0,011	$1 \cdot 10^{-3}$	Умеренный
	Бесплодие (N97)	0,051	0,008	$4 \cdot 10^{-4}$	Малый
Женщина в период беременности	Угроза прерывания беременности (O20.0)	0,157	0,008	$1 \cdot 10^{-3}$	Умеренный
	Гестозы второй половины беременности (O10–O16)	0,232	0,049	$1,1 \cdot 10^{-2}$	Средний
Потомство	Внутриутробная гипоксия плода (P20)	0,316	0,01	$3 \cdot 10^{-3}$	Умеренный

Примечание:  $p_{\text{рн доп}}^i$  – дополнительная вероятность  $i$ -го репродуктивного нарушения;  $G^i$  – показатель тяжести последствия репродуктивного нарушения;  $R^i$  – значение уровня риска развития  $i$ -го репродуктивного нарушения.

риск развития состояния, угрожающего благоприятному ее течению (уровень  $1 \cdot 10^{-3}$ ), и «средний» риск развития гестозов второй половины беременности (уровень  $1,1 \cdot 10^{-2}$ ). Поскольку ПЗ, обуславливающих репродуктивные потери, не выявлено, то интегральный риск для репродуктивного здоровья женщин формируется только за счет БСУТ и составляет  $1,6 \cdot 10^{-2}$  («средний» риск).

Как мы отмечали выше, производственные факторы родителей (матери) имеют связь с развитием здорового потомства. В нашем примере непосредственный ответ со стороны потомства характеризует состояние внутриутробной гипоксии плода, риск развития которого «умеренный» (уровень  $3 \cdot 10^{-3}$ ).

Кроме того, для потенциального потомства будет иметь значение наличие у матери некоторых гинекологических заболеваний, обусловленных профессиональным фактором. Так, с учетом критерия «уровень потери фертильности», который при бесплодии следует принять за «1», показатель тяжести последствия для потомства приравнивается к «1». Следовательно, уровень риска принимает категорию «высокого» (уровень  $5 \cdot 10^{-2}$ ), тогда как для самой женщины соответствовал категории «малого». Результатом итоговой оценки является выбор приоритетного уровня, то есть «высокого» риска для здоровья.

Таким образом, результаты апробации предложенных методических подходов оценки риска репродуктивному здоровью показали, что условия труда работниц НХП формируют неприемлемый риск как для самой женщины (нарушений менструальной функции, развития доброкачественных новообразований, неблагоприятного течения беременности), так и для её потомства.

В методологии оценки ПР ключевыми положениями являются приоритет безопасности, применение при оценке экспозиции адекватных методов измерений, этапность проведения оценки<sup>6</sup>. Для задач оценки риска репродуктивных нарушений обос-

нована необходимость учета гендерных особенностей, наличия сенситивных периодов репродуктивного цикла, разных физиологических состояний, а также обусловленность профессиональными факторами нарушений здоровья у потомства.

Ввиду того, что по данным специальной оценки условий труда (априорная оценка) не предусмотрена оценка состояния здоровья и тяжести вероятных последствий, а полуколичественная оценка ориентирована только на ПЗ, связь которых с профессией доказана, в настоящей работе предложены подходы к количественной оценке риска для здоровья, которые принимают во внимание дополнительную вероятность развития нарушений и тяжести этих нарушений. Основой для количественной оценки риска предлагаются результаты эпидемиологических исследований, позволяющие установить причинно-следственные связи с производственным фактором. При этом дизайн может меняться в зависимости от типа изучаемого репродуктивного последствия и периода его проявления. Особенностью оценки тяжести ответов являются не только потери здоровья потенциальных родителей, но и вред, обусловленный сокращением рождаемости и развитием нарушений и заболеваний, в том числе врожденных, у детей. Согласно Приказу Минздрава и социального развития РФ № 160<sup>7</sup> нарушения репродуктивного здоровья такие, как «прерывание беременности» и «утрата репродуктивной функции и способности к деторождению», относятся к тяжелым повреждениям (или последствиям). Однако числового значения не предполагается. Поэтому для определения тяжести последствий репродуктивному здоровью нами рекомендуются к использованию коэффициенты ВОЗ [20, 21]. Определение тяжести последствий для потомства (возможности иметь потомство) предлагается осуществлять с помощью показателя «уровень потерь фертильности», который рассчитывают исходя из продолжительности фертильного периода

<sup>7</sup> Об определении степени тяжести повреждения здоровья при несчастных случаях на производстве: Приказ Минздрава и социального развития РФ от 24.02.2005 № 160 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901927104> (дата обращения: 27.12.2021).

и периода безуспешного зачатия ребенка. Следует при этом отметить, что сокращение фертильного периода может быть осознанным выбором женщины (контрацепция), что, в свою очередь, является неопределенностью при оценке тяжести для потомства.

Полученные в ходе апробации результаты позволяют выявить неприемлемость ПР, связанного с химическим фактором и напряженностью трудового процесса, для репродуктивного здоровья женщин, работающих на НХК. Наиболее высокий уровень риска для здоровья работниц установлен по причине развития гестозов второй половины беременности (соответствует средней степени профессиональной обусловленности); умеренный риск – по причине развития нарушения менструальной функции (очень высокая степень обусловленности), доброкачественных новообразований (высокая степень обусловленности), а также угрозы прерывания беременности (средняя степень обусловленности). Для здоровья потомства определен умеренный риск развития гипоксии плода (очень высокая степень обусловленности) и высокий риск – по причине развития бесплодия (высокая степень обусловленности). Происхождения негативных ответов вероятны и объясняются с учетом данных литературы. Например, предполагается, что доброкачественные новообразования развиваются во вредных условиях труда, которые не соответствуют адаптационным возможностям женского организма. Изменение гормонального статуса и последующее нарушение менструальной функции, а также бесплодие могут быть обусловлены хроническим профессиональным стрессом (или напряженностью трудового процесса) и ингаляционным воздействием химических веществ [10]. Используемые в ходе трудовых операций химические вещества, среди которых предельные ароматические углеводороды, токсичные соединения углерода, пары спиртов, обладают тропностью к процессам развития, что обусловило неприемлемый риск для потомства<sup>8</sup>. Очевидно, что такие условия требуют мер по устранению факторов риска. Для этих целей может быть рекомендован алгоритм управления профессиональным риском для репродуктивной системы, разработанный специалистами НИИ медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова.

#### **Выводы:**

1. Количественная оценка профессионального риска предусматривает учет дополнительной вероятности развития нарушений и тяжести этих нарушений. При оценке профессионального риска репродуктивному здоровью целесообразно принимать во внимание гендерные особенности, наличие сенситивных периодов репродуктивного цикла, разные

физиологические состояния, а также обусловленность профессиональными факторами нарушений здоровья у потомства.

2. Предлагаемые методические подходы предусматривают эпидемиологическое исследование, по результатам которого определяется дополнительная вероятность развития репродуктивных нарушений (разность вероятности негативного последствия в группах исследования и контроля); определение уровня ПР репродуктивных нарушений; определение уровня интегрального ПР репродуктивных нарушений; категорирование и оценка приемлемости уровней ПР репродуктивному здоровью.

3. Установление тяжести последствий ответов (эффектов) со стороны репродуктивного здоровья, показателя, определяющего риск, и необходимых данных для количественной его оценки предлагается с использованием коэффициентов, рекомендуемых ВОЗ, и с помощью «уровня потерь фертильности», который значим при оценке последствий для потомства.

4. Интегральный риск репродуктивных потерь, обусловленных вредными факторами производственной среды и трудового процесса, представляет собой сочетанный учет нарушений, относящихся как к ПЗ, так и к БСУТ. Более того, в случае выявления риска как для экспонируемого работника, так и для потомства в качестве результата итоговой оценки рекомендуется выбор приоритетного (максимального) уровня риска.

5. Результаты апробации методических подходов на примере женщин, работающих в НХП под воздействием химического фактора и напряженности трудового процесса с классом условий труда 3.1, позволили установить, что уровень интегрального риска для репродуктивного здоровья составляет  $1,6 \cdot 10^{-2}$  и свидетельствует о формировании неприемлемого группового риска. Среди неблагоприятных ответов определены такие, как нарушение менструальной функции, развитие доброкачественных новообразований, неблагоприятное течение беременности. Кроме того, производственные факторы матери формируют неприемлемый уровень риска для развития здорового потомства, в частности состояния внутриутробной гипоксии плода (уровень  $3 \cdot 10^{-3}$ ). Такое репродуктивное нарушение, как бесплодие, формирует «малый» уровень риска для женщины, тогда как для потенциального потомства уровень риска возрастает до «высокого». Результатом итоговой оценки является выбор максимального уровня, то есть «высокого» риска для здоровья потомства.

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

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

<sup>8</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / утв. Первым заместителем Министра здравоохранения РФ, Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 5 марта 2004 г. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

## Список литературы

1. Frazier L.M. Workplace reproductive problems // Prim. Care. – 2000. – Vol. 27, № 4. – P. 1039–1056. DOI: 10.1016/s0095-4543(05)70188-3
2. Сохранение и укрепление репродуктивного здоровья работников профессий высокого риска / О.В. Сивочалова, М.А. Фесенко, Г.В. Голованева, Э.И. Денисов // Вестник РГМУ. – 2013. – № 5–6. – С. 73–77.
3. Методические подходы к оценке категорий профессионального риска, обусловленного различными видами нарушений здоровья работников, связанными с комплексом факторов рабочей среды и трудового процесса / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, В.Б. Алексеев, А.А. Савочкина, А.И. Савочкин, Е.В. Хрущева // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 23–30. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.03
4. EPA/630/R-96/009. Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment [Электронный ресурс] // US EPA. – 1996. – 143 p. – URL: [https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/guidelines\\_repro\\_toxicity.pdf](https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/guidelines_repro_toxicity.pdf) (дата обращения: 16.12.2021).
5. Охрана репродуктивного здоровья работников – фактор, способствующий улучшению демографической ситуации / М.К. Гайнуллина, Э.Р. Шайхлисламова, Л.К. Каримова, Б.Ф. Тергулов, Ф.Ф. Каримова // Медицина труда и экология человека. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 61–72. DOI: 10.24411/2411-3794-2021-10106
6. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития / под общ. ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Изд-во ПНИПУ, 2014. – 738 с.
7. Проблема сохранения репродуктивного здоровья работников при воздействии вредных факторов производственной и окружающей среды / Н.Ф. Измеров, О.В. Сивочалова, М.А. Фесенко, Э.И. Денисов, Г.В. Голованева // Вестник РАМН. – 2012. – № 12. – С. 47–53.
8. Производственные факторы и репродуктивное здоровье: каузация и оценка профессиональных рисков / С.А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, И.А. Агаркова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 33–43. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190227
9. Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
10. Профессиональный риск репродуктивных нарушений, проблемы и принципы прогнозирования их у работников при воздействии химических факторов / О.В. Сивочалова, М.А. Фесенко, М.К. Гайнуллина, Э.И. Денисов, Г.В. Голованева // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 4. – С. 192–198.
11. Риск развития заболеваний у работающих женщин и здоровье их детей / Г.В. Голованева, О.В. Сивочалова, М.А. Фесенко, Э.И. Денисов, Т.В. Морозова // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 80–86.
12. Ночные смены и риск нарушения здоровья женщин / Е.Г. Кухтина, Л.Г. Соленова, Т.П. Федичкина, И.Е. Зыкова // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 86–91.
13. Амиров Н.Х., Берхеева З.М., Гарипова Р.В. Оценка профессионального риска нарушений здоровья медицинских работников по результатам периодического медицинского осмотра // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 10–14.
14. Бабанов С.А., Косарева О.В., Воробьева Е.В. Влияние локальной и общей вибрации на репродуктивное здоровье мужчин // Гигиена и санитария. – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 27–29.
15. Потапенко А.А. Репродуктивное здоровье медицинских работников-женщин // Здравоохранение. – 2013. – № 2. – С. 80–85.
16. Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L. The question of declining sperm density revisited of 101 studies published 1934–1996 // Environ. Health Perspect. – 2000. – Vol. 108, № 10. – P. 961–966. DOI: 10.1289/ehp.00108961
17. Ristovska G., Laszlo H.E., Hansell A.L. Reproductive outcomes associated with noise exposure – a systematic review of the literature // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2014. – Vol. 11, № 8. – P. 7931–7952. DOI: 10.3390/ijerph110807931
18. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. – 2015. – № 2. – С. 5–18.
19. Холматова К.К., Гржибовский А.М. Применение исследований «случай-контроль» в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. – 2016. – № 8. – С. 53–60. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-8-53-60
20. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000–2019 [Электронный ресурс] // WHO. – 2020. – URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019\\_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009_7) (дата обращения: 16.12.2021).
21. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disability Weights [Электронный ресурс]. – Seattle, USA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2020. – URL: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> (дата обращения: 16.12.2021).

*Шур П.З., Зайцева Н.В., Лип Д.Н. Обоснование методических подходов к количественной оценке риска репродуктивному здоровью, обусловленного вредными факторами производственной среды и трудового процесса // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 48–57. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.05*

Research article

## SUBSTANTIATING METHODOLOGICAL APPROACHES TO QUANTIFYING REPRODUCTIVE HEALTH RISKS CAUSED BY HARMFUL OCCUPATIONAL AND WORK-RELATED FACTORS

P.Z. Shur<sup>1</sup>, N.V. Zaitseva<sup>1</sup>, D.N. Lir<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 6140045, Russian Federation

<sup>2</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614990, Russian Federation

*The article dwells on methodical approaches to quantifying occupational risk (OR) which give an opportunity to spot out priority trends in prevention of reproductive losses caused both by occupational diseases (ODs) and work-related diseases (WRDs).*

*OR quantitative assessment takes into account an additional probability of developing disorders and their severity. When assessing OR for reproductive health, it is advisable to take into account sex-related peculiarities, sensitive periods in the reproductive cycle, variable physiological states, as well as health disorders in offspring caused by parental occupational exposures. The assessment is based on epidemiological research. The algorithm also involves determining OR of reproductive disorders; determining an integral OR of reproductive disorders (as a combined account of both ODs and WRDs caused by exposure to different factors); determining OR categories and assessing their acceptability regarding reproductive health. It is suggested to determine severity of reproductive health outcomes (health effects) using conventional coefficients recommended by the WHO and "loss of fertility" level which is significant in assessing consequences for offspring. In case a risk is detected, both for exposed workers and their offspring, it is recommended to consider selecting the priority (maximum) risk level to be the ultimate assessment result.*

*The suggested methodical approaches were tested on a group of women employed at a petrochemical production and exposed to several harmful occupational factors (chemical factor and labor intensity) with working conditions at their workplaces belonging to the hazard category 3.1. The assessment revealed the integral risk for reproductive health to be equal to  $1.6 \cdot 10^{-2}$  thus indicating that the risk was unacceptable. Besides, occupational factors influencing a mother create an unacceptable risk for development of healthy offspring (the detected risk is  $3 \cdot 10^{-3}$ ). Such a reproductive disorder as infertility causes "insignificant" risks for women whereas they grow up to being "high" for their potential offspring. The ultimate assessment result is selecting the maximum risk levels, that is, the "high" risk for offspring's health.*

**Key words:** methodical approaches, quantitative assessment, risk assessment, reproductive health, occupational factors, work-related factors, petrochemical production.

### References

1. Frazier L.M. Workplace reproductive problems. *Prim. Care*, 2000, vol. 27, no. 4, pp. 1039–1056. DOI: 10.1016/s0095-4543(05)70188-3
2. Sivochalova O.V., Fesenko M.A., Golovanova G.V., Denisov E.I. Protection and Improvement of Reproductive Health of Workers with High Risk Professions. *Vestnik RGMU*, 2013, no. 5–6, pp. 73–77 (in Russian).
3. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Alekseev V.B., Savochkina A.A., Savochkin A.I., Khrushcheva E.V. Methodical approaches to assessing categories of occupational risk predetermined by various health disorders among workers related to occupational and labor process factors. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 23–30. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.03.eng
4. EPA/630/R-96/009. Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment. *US EPA*, 1996, 143 p. Available at: [https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/guidelines\\_repro\\_toxicity.pdf](https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/guidelines_repro_toxicity.pdf) (16.12.2021).

© Shur P.Z., Zaitseva N.V., Lir D.N., 2022

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

**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: <http://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

**Darya N. Lir** – Candidate of Medical Sciences, the Head of the Health Risk Analysis Department; Associate Professor at the Hygiene Department, Medical and Prevention Faculty (e-mail: [darya.lir@mail.ru](mailto:darya.lir@mail.ru); tel.: +7 (342) 212-53-38; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7738-6832>).

5. Gainullina M.K., Shaikhislamova E.R., Karimova L.K., Teregulov B.F., Karimova F.F. Protection of workers' reproductive health – a factor promoting the improvement of the demographic situation. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2021, vol. 25, no. 1, pp. 61–72. DOI: 10.24411/2411-3794-2021-10106 (in Russian).
6. Analiz riska zdorov'yu v strategii gosudarstvennogo sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya [Analysis of health risk in the strategy of state socio-economic development]. In: G.G. Onishchenko, N.V. Zaitseva eds. Perm, Perm National Research Polytechnic University Publ., 2014, 738 p. (in Russian).
7. Izmerov N.F., Sivochalova O.V., Fesenko M.A., Denisov E.I., Golovaneva G.V. The issues of workers reproductive health protection from harmful occupational and environmental exposures. *Vestnik RAMN*, 2012, no. 12, pp. 47–53 (in Russian).
8. Babanov S.A., Strizhakov L.A., Agarkova I.A., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S. Workplace factors and reproductive health: causation and occupational risks assessment. *Ginekologiya*, 2019, vol. 21, no. 4, pp. 33–43 (in Russian).
9. Professional'naya patologiya: natsional'noe rukovodstvo [Occupational pathology: national guide]. In: N.F. Izmerov ed. Moscow, GEOTAR-Media, 2011, 784 p. (in Russian).
10. Sivochalova O.V., Fesenko M.A., Gainullina M.K., Denisov E.I., Golovaneva G.V. Occupational risk for reproductive disturbances, problems and principles of their prediction in workers exposed to chemical factors. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2015, no. 4, pp. 192–198 (in Russian).
11. Golovaneva G.V., Sivochalova O.V., Fesenko M.A., Denisov E.I., Morozova T.V. The risk of developing disease in female workers involved in modern sector employment and the health of their children. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 5, pp. 80–86 (in Russian).
12. Kukhtina E.G., Solionova L.G., Fedichkina T.P., Zykova I.E. Night shift work and health disorder risk in female workers. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 5, pp. 86–91 (in Russian).
13. Amirov N.Kh., Berkheeva Z.M., Garipova R.V. Assessment of occupational risk of violations for health of medical workers by results of periodic medical examination. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*, 2014, vol. 7, no. 2, pp. 10–14 (in Russian).
14. Babanov S.A., Kosareva O.V., Vorobyeva E.V. Impact of local and general vibration on male reproductive health. *Gigiena i sanitariya*, 2012, vol. 91, no. 1, pp. 27–29 (in Russian).
15. Potapenko A.A. Reproduktivnoe zdorov'e meditsinskikh rabotnikov-zhenshchin [Reproductive health of female medical workers]. *Zdravookhranenie*, 2013, no. 2, pp. 80–85 (in Russian).
16. Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L. The question of declining sperm density revisited of 101 studies published 1934–1996. *Environ. Health Perspect.*, 2000, vol. 108, no. 10, pp. 961–966. DOI: 10.1289/ehp.00108961
17. Ristovska G., Laszlo H.E., Hansell A.L. Reproductive outcomes associated with noise exposure – a systematic review of the literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2014, vol. 11, no. 8, pp. 7931–7952. DOI: 10.3390/ijerph110807931
18. Grjibovski A.M., Ivanov S.V. Cross-sectional studies in health sciences. *Nauka i Zdravookhranenie*, 2015, no. 2, pp. 5–18 (in Russian).
19. Kholmatova K.K., Grjibovski A.M. Case-control studies in medicine and public health. *Ekologiya cheloveka*, 2016, no. 8, pp. 53–60 (in Russian).
20. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000–2019. *WHO*, 2020. Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019\\_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019_daly-methods.pdf?sfvrsn=31b25009_7) (16.12.2021).
21. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disability Weights. Seattle, USA, Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2020. Available at: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> (16.12.2021).

Shur P.Z., Zaitseva N.V., Lir D.N. Substantiating methodical approaches to quantifying reproductive health risks caused by harmful occupational and work-related factors. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 48–57. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.05.eng

Получена: 16.01.2022

Одобрена: 17.03.2022

Принята к публикации: 21.03.2022



Научный обзор

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОНТРОЛЯ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТИ МИКРОБНЫХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ ПИЩИ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ОЦЕНКИ СВЯЗАННОГО С НЕЙ РИСКА ЗДОРОВЬЮ. ЧАСТЬ 1

С.А. Шевелева, Ю.В. Смотрина, И.Б. Быкова

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

*Широкомасштабное применение антимикробных препаратов в сельском хозяйстве для лечения, профилактики заболеваний и стимуляции роста продуктивных животных провоцирует развитие антибиотикоустойчивости (антимикробной резистентности) у бактерий в организме животных, ее передачу по пищевой цепи и распространение в окружающей среде. Разработка эффективных мер по ее сдерживанию в продовольственном секторе, недопущению глобализации и минимизации негативных последствий для здоровья населения сегодня актуализирована повсеместно, в том числе за счет укрепления межотраслевых взаимодействий.*

*Рассмотрены современные аспекты противодействия формированию антимикробной резистентности у микроорганизмов, загрязняющих сырье и переработанную пищевую продукцию, организацию ее контроля в продовольственном секторе в России и в мире, тенденции и перспективы развития действенных мер.*

*В процессе исследования проведен анализ отечественных и международных нормативных и законодательных документов в области сдерживания и анализа риска антимикробной резистентности, обобщены и проанализированы современные научные исследования, опубликованные в реферативных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, Google scholar.*

*В результате описан опыт организации мониторинга распространения антимикробной резистентности в зарубежных странах, обобщены международные рекомендации, рекомендации региональных и национальных систем мониторинга устойчивых к антибиотикам микроорганизмов, освещены практические меры противодействия формированию и распространению антимикробной резистентности в продовольственном секторе. Обосновано, что особенностью оценки связанного с ней риска здоровью является характеристика присутствия в пище наряду с резистентными микроорганизмами генных детерминант антибиотикоустойчивости и остатков антибиотиков. Сформулированы основные принципы организации и проведения мониторинга антимикробной резистентности в пищевой цепи (с акцентом на критически важные для медицины антимикробные препараты), которые могут быть учтены при осуществлении плана по предупреждению антимикробной резистентности в РФ.*

**Ключевые слова:** антимикробная резистентность, антимикробные ветеринарные препараты, мониторинг антимикробной резистентности, субингибиторные дозы антибиотиков, безопасность пищевых продуктов, факторы вреда антимикробной резистентности, маркеры антимикробной резистентности в пище, остаточные количества антибиотиков, гены антибиотикоустойчивости у пищевых изолятов, антибиотикоустойчивые пищевые изоляты.

Ежегодно в результате устойчивости к противомикробным препаратам в мире умирают около 500 тысяч человек [1].

Для противодействия формированию резистентности у зоонозных агентов в ответ на применение

антибиотиков в ветеринарии и профилактики обусловленных ими заболеваний у населения в последние годы предпринято множество усилий на международном и национальных уровнях. В рамках принятого 68-й Всемирной ассамблеей ВОЗ Глобаль-

© Шевелева С.А., Смотрина Ю.В., Быкова И.Б., 2022

**Шевелева Светлана Анатольевна** – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: Sheveleva@ion.ru; тел.: 8 (905) 521-97-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5647-9709>).

**Смотрина Юлия Владимировна** – младший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: yukorotkevich@mail.com; тел.: 8 (916) 341-74-44; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8842-0525>).

**Быкова Ирина Борисовна** – научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: bikova@ion.ru; тел.: 8 (916) 516-10-67; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7288-312X>).



ного плана действий по устойчивости к противомикробным препаратам провозглашен межотраслевой подход «Единое здоровье», предусматривающий комплексные меры борьбы с этим явлением и в здравоохранении, и в сельском хозяйстве. Он реализуется в нескольких направлениях: мониторинг устойчивости циркулирующих возбудителей, профилактика инфекций, рациональное использования антибиотиков, внедрение их альтернатив и др. ВОЗ и ФАО утвердили ряд основополагающих документов для поддержки странами мер в аграрном секторе, в том числе Руководство по использованию медицински важных препаратов для продуктивных животных и План действий ФАО по устойчивости к противомикробным препаратам на 2016–2020 гг. [2, 3].

В принятой в 2017 г. Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г. также закреплена необходимость изучения распространенности, своевременной разработки законодательных инициатив и реализации мероприятий, направленных на ее сдерживание в продовольственной сфере<sup>1</sup>. Тогда же начат совместный проект Роспотребнадзора и ФАО по оказанию содействия странам-партнерам Восточной Европы и Центральной Азии по созданию национальных стратегий и планов противодействия устойчивости к противомикробным препаратам<sup>2</sup>. Основные задачи проекта состоят в наращивании потенциала стран в сфере мониторинга устойчивости патогенных микроорганизмов и организации систем ее лабораторного контроля в пищевых продуктах с референс-центром в России.

Указанные стратегии, безусловно, оправданы, в первую очередь, в плане использования пищевых продуктов в качестве основного объекта слежения – ведь именно с пищей в организм поступает основное количество (до 70 %) контаминантов окружающей среды, притом, что резистентность – важнейший атрибут контаминантов микробного происхождения. А контроль ее у патогенов обусловлен задачами минимизации приведенных выше последствий пищевых токсикоинфекций (ПТИ) и поиска эффективной терапии.

Однако надо подчеркнуть, что главной целью борьбы с устойчивостью к противомикробным препаратам у бактерий пищевого происхождения является предупреждение как такового ее формирования и распространения в пищевой цепи, а также переда-

чи кишечной микробиоте [2, 3]. Тогда как даже хорошо налаженный мониторинг только патогенов (во многих странах это преимущественно возбудители сальмонеллеза в животном сырье) не может характеризовать масштабы явления, поскольку экспозиция населения непатогенными потенциальными транзиттерами резистентности с готовыми пищевыми продуктами намного выше и, значит, должна оцениваться по релевантным индикаторам.

Этот пример свидетельствует, что уже на начальном этапе в разработке и реализации действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам выявляются «узкие места». Соответственно, постоянное логическое осмысление проблемы, корректировка мер и гармонизация с лучшими практиками необходимы для своевременного расширения возможностей надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам в каждой стране.

**Цель исследования** – рассмотреть актуальные современные аспекты сдерживания и контроля антибиотикоустойчивости микробных загрязнителей пищи, их тенденции и перспективы развития действенных мер.

**Материалы и методы.** В процессе исследования проведен анализ отечественных и международных нормативных и законодательных документов в области сдерживания и анализа риска антимикробной резистентности, обобщены и проанализированы современные научные исследования, опубликованные в реферативных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, Google scholar. В анализ брали источники за период 2005–2021 гг. Поиск литературных источников проводили по ключевым словам: антимикробная резистентность, антибиотикоустойчивые пищевые изоляты, кормовые антибиотики, антимикробные ветеринарные препараты, мониторинг антимикробной резистентности, горизонтальный перенос генов антибиотикоустойчивости, субингибиторные дозы антибиотиков.

**Организация деятельности: что необходимо для эффективной работы?** Реализация мероприятий по противодействию резистентности к противомикробным препаратам в любой стране начинается с разработки и принятия национального плана. Правительством РФ в рамках Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г. утвержден план на среднесрочный период 2019–2024 гг.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года [Электронный ресурс] / утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р // ГАРАНТ: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/> (дата обращения: 29.11.2021).

<sup>2</sup> О реализации распоряжения Правительства Российской Федерации от 03.02.2017 № 185-р: Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 26 февраля 2018 года № 97 [Электронный ресурс] // КОДЕКС. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/551223268> (дата обращения: 29.11.2021).

<sup>3</sup> Об утверждении плана мероприятий на 2019–2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.: распоряжение Правительства РФ от 30 марта 2019 г. № 604-р [Электронный ресурс] // Правительство России. – URL: <http://government.ru/docs/36320/> (дата обращения: 29.11.2021).

Исходя из специфики задач по борьбе с резистентностью в пищевой цепи, в него включили две группы мер, противодействующих и ее формированию, и распространению. Первое – это усовершенствование в краткосрочном периоде регуляторной базы (введение запрета на использование противомикробных препаратов для ветеринарии в нелечебных целях или препаратов, не включенных в санкционированные перечни, а также регламентации при изготовлении кормов). Под нелечебными целями понимается практика откорма здоровых животных с добавкой низких доз антибиотиков, хотя антимикробная профилактика при угрозе массовых заболеваний скота и птицы в интенсивном животноводстве остается допустимой.

Вторая группа мер направлена на предупреждение и ограничение циркуляции обладающих антимикробной резистентностью возбудителей, где центральным звеном является организация и проведение мониторинга остаточного количества антибиотиков в продовольственном сырье и пищевых продуктах и резистентности бактерий, выделяемых от животных, из продовольственного сырья и пищевых продуктов, в том числе в рамках международного сотрудничества. Согласно плану, намечено создание единой межведомственной (с участием Минздрава России, Роспотребнадзора, заинтересованных федеральных органов и исполнительной власти (ФОИВ)) базы данных о распространении антимикробной резистентности, оптимизация и стандартизация методов мониторинга устойчивости микроорганизмов, эта работа продолжается, на сегодня действуют две платформы: в сфере медицины – AMRmap<sup>4</sup> и в сфере ветеринарии – AMRCloud<sup>5</sup>.

На 2021 г. намечено создание перечня противомикробных ветпрепаратов с ограничениями по использованию, включая продуктивных животных. Надо отметить, что в ВТО и ЕС в списки запрещенных в животноводстве препаратов внесены, например, хлорамфеникол, нитрофураны, метронидазол<sup>6</sup> [4], а в РФ это важное положение утверждено впервые после многолетнего обсуждения.

В то же время в части плана по межведомственному взаимодействию на уровне субъектов РФ мало конкретики и неопределенность сроков

(2019–2024 гг.), что явно потребует корректировок для обеспечения реальных мер.

По ходу согласования плана федеральным собранием РФ принят ряд законодательных инициатив для высших ФОИВ. Так, Минздраву задано создать федеральную систему мониторинга резистентности ведущих возбудителей инфекций человека на базе сети локальных центров (лабораторий лечебно-профилактических учреждений) субъектов РФ с методическим верификационным центром в Смоленском медуниверситете, обеспечить их финансирование и материально-техническое оснащение. Этим закреплён и усилен потенциал бывшего федерального научно-методического центра мониторинга резистентности к антимикробным препаратам, ранее созданного по приказу ведомства в 2015 г., а также обеспечена логистика национальной базы антибиотикорезистентности и ее контроля в клинической медицине<sup>7</sup>.

Однако аналогичных решений по мониторингу штаммов неклинического происхождения, в первую очередь пищевого, не принято. Руководителям ФОИВ субъектов РФ, курирующих данную сферу, внесены предложения по усовершенствованию научно-методической и нормативной базы: Роспотребнадзору – разработка и гармонизация клинических рекомендаций с имеющимися в РФ клиническими рекомендациями по определению чувствительности к антимикробным препаратам бактерий, выделенных из пищевых продуктов и продовольственного сырья, основанных на использовании эпидемиологических пограничных значений оценки чувствительности штаммов, Минсельхозу – создание единых ветеринарных правил применения антимикробных препаратов в ветеринарии и животноводстве<sup>7</sup>.

Не умаляя важности вышеуказанных документов, следует признать, что их разработка – лишь шаг в комплексе мер по созданию необходимой у нас системы контроля антимикробной резистентности, передающейся с пищей. Во всех развитых странах ей придается не меньшее значение, чем в клинике, из-за объективно более высоких объемов антимикробных препаратов, используемых в современном производстве пищевого сырья. Так, консультативная группа ВОЗ по интегрированному надзору за устойчивостью к противомик-

<sup>4</sup> AMRmap: онлайн-платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России [Электронный ресурс]. – URL: <https://amrmap.ru/> (дата обращения: 24.11.2021).

<sup>5</sup> AMRcloud: онлайн-платформа для анализа и обмена данными антибиотикорезистентности [Электронный ресурс]. – URL: <https://amrcloud.net/ru/> (дата обращения: 29.11.2021).

<sup>6</sup> Регламент Европейской комиссии 37/2010 от 22 декабря 2009 г. о фармакологически активных веществах и их классификации в отношении максимально допустимых остатков в пищевых продуктах животного происхождения. – Саратов: Ай Пи Эр Медиа, 2019. – 144 с.

<sup>7</sup> Антибиотикорезистентность в России: распространенность и законодательные инициативы в решении проблем: решение заседания Экспертного совета по здравоохранению Комитета СФ по социальной политике от 3 июля 2018 г. № 3.8-13/1616 [Электронный ресурс] // Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций. – URL: <http://nasci.ru/?id=4261> (дата обращения: 29.11.2021); О федеральном научно-методическом центре мониторинга резистентности к антимикробным препаратам: Приказ Минздрава России от 03.06.2015 № 302 [Электронный ресурс] // КОДЕКС. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/420281390> (дата обращения: 29.11.2021).

робным препаратам (AGISAR), приводя данные о дистрибуции антибиотиков в мире, показывает, что госпитальные закупки и аптечные продажи по сравнению с приобретением предприятиями, применяющими их для продуктивных животных и растений, соотносятся как 20:80 %. При расчете на 1 кг стандартизированной массы тела конечного потребителя в 1,5 раза больше таких препаратов продается для применения у животных, чем у людей [5].

Поэтому в условиях селективного давления антибактериальных препаратов из всех источников образующиеся детерминанты резистентности неизбежно поступают в окружающую среду и вовлекаются в совместный оборот (рисунок) [6].

Такая ситуация диктует необходимость противодействия в двух направлениях – путем ограничений и рационализации применения антибиотиков во всех сферах, а также прерывания путей распространения резистентности в окружающей среде, в том числе в самом подверженном контаминации ее объекте – пищевой цепи. Самым эффективным признается объединение всех заинтересованных сторон, создание единой базы данных о применяемых препаратах в медицине и ветеринарии, о резистентных изолятах и координация из единого центра.

В нашей стране мониторинг антибиотикорезистентности бактерий, циркулирующих в разных объектах окружающей среды, включая пищевую цепь, не систематизирован.

Штаммами от больных людей и объектов среды стационаров занимается лабораторная служба

медицинских организаций, но целевыми микробами здесь являются возбудители гнойно-воспалительных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), а не агенты ПТИ. При этом у нозокомиальных энтеробактерий наиболее высокая степень резистентности фиксируется к полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином 3–4-го поколения (от 75 до 98 % штаммов), к фторхинолонам 3-го поколения (70 %) [7].

Анализ микроорганизмов, выделенных от больных и павших животных на фермах, проводят областные ветлаборатории. По данным Россельхознадзора, в 2012 г., по сравнению с 2009 г., 50–90 % *E. coli*, *Salmonella*, *Enterococcus spp.* высокорезистентны к тетрациклину, хлорамфениколу, фуразолидону, отмечен рост резистентности *Salmonella spp.* к ампициллину, доксициклину, стрептомицину, ципрофлоксацину и норфлоксацину.

Изоляты нетифоидных сальмонелл от людей и из объектов окружающей среды, в том числе из пищи, изучают в национальном референс-центре Роспотребнадзора. В 2017 г. резистентность выявлена у 58,5 % изолятов, в том числе у *S. infantis* – в 93 %, *S. typhimurium* – в 69 %, *S. enteritidis* – в 47,5 % случаев. 4 % штаммов были резистентны к 10 препаратам и более. Наибольшее распространение имела устойчивость к цефуроксиму – 44 % изолятов, цефалотину – 29 %, тикарциллину – 16 %, амоксициллину – 15,5 %, пиперациллину и тикарциллин-клавулановой кислоте – по 15 %, цефотаксиму – 12 % и котримаксозолу – 11 %<sup>8</sup>.



Рис. Схема движения детерминант резистентности в биосфере

<sup>8</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад [Электронный ресурс] // Роспотребнадзор. – 2018. – 268 с. – URL: [https://www.rospotreb-nadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=10145](https://www.rospotreb-nadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145) (дата обращения: 29.11.2021).

С 2018 г. мониторинг остатков антибиотиков и резистентности бактерий из продовольственного сырья и пищевых продуктов стал проводить референс-центр, организованный в рамках упомянутого международного проекта на базе ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора<sup>2</sup>. На начало 2019 г. охарактеризован профиль 1068 штаммов патогенных бактерий (*Salmonella spp.*, *S. aureus*, *L. monocytogenes*), изолированных из образцов, которые были отобраны среди семи групп пищевых продуктов с превышенной общей микробной обсемененностью [8]. Резистентными среди них оказались 42,7; 38,7 и 18,6 % штаммов соответственно.

Мониторинг непатогенных пищевых изолятов в РФ не проводится. Из научных публикаций известно, что уровни резистентности колиформных бактерий и энтерококков, присутствующих в доброкачественных отечественных молоко- и мясо-продуктах, к разным антимикробным препаратам колеблются от 10 до 90 %. При этом частота обнаружения энтерококков, резистентных к ципрофлоксацину, составляет 80–90 %. Клебсиеллы и *E. coli* с мультирезистентностью (количественно вплоть до восьми антибиотиков) встречаются в 17,4 % случаев [9, 10]. Установлена практически тотальная устойчивость кампилобактерий из мяса птицы к фторхинолонам 3-го поколения (96 %), высокая к тетрациклам (88 %) и полусинтетическим пенициллинам (57 %) [11].

Как видно, в РФ высокое распространение резистентных штаммов реально имеет место не только в клинической среде, но и в объектах пищевой цепи, при этом в спектр препаратов также входят клинически значимые антибиотики последних поколений. Но даже с учетом этой прогрессивной информации судить о картине резистентности в целом и об эффекте принимаемых мер не представляется возможным, поскольку наряду с раздельностью мониторинга этому препятствует и отсутствие единой функциональной сети локальных центров контроля неклинических изолятов, и решений об их финансовом и материально-техническом обеспечении.

Обобщение международных рекомендаций, опыта региональных и национальных систем мониторинга устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам [3, 12, 13] позволило сформулировать оптимальные принципы ее мониторинга в пищевой цепи на национальном уровне:

- ♦ цель: защита здоровья людей и животных путем управления риском и минимизации резистентности у возбудителей зоонозов, комменсальных и технологических микроорганизмов, а также выбор эффективной терапии;

- ♦ межведомственный характер, координация национальным(-и) референс-центром(-ми);

- ♦ отбор образцов-источников штаммов во всех звеньях пищевой цепи: здоровые и больные животные, корма, продовольственное сырье и пищевые продукты, больные люди (потребители);

- ♦ стандартизованные протоколы отбора проб;
- ♦ дизайн и критерии выборки, отвечающие требованиям доказательности;

- ♦ штаммы-мишени: патогенные бактерии-возбудители ПТИ, непатогенные микроорганизмы (представители кишечной микробиоты, биотехнологические микроорганизмы);

- ♦ идентификация штаммов до уровня род / вид;

- ♦ определение фенотипической чувствительности штаммов к антимикробным препаратам стандартизованными методами;

- ♦ систематический контроль качества исследований;

- ♦ использование единых и гармонизированных критериев оценки (пограничных значений) для минимальных ингибирующих концентраций (МИК) и зон торможения роста категории «эпидемиологические»;

- ♦ определение детерминант, природы и механизмов антимикробной резистентности воспроизводимыми методами анализа, в том числе молекулярно-генетическими;

- ♦ криобанкирование оригинальных штаммов для изучения механизмов резистентности;

- ♦ конфиденциальность участников, прозрачность и картирование результатов, эффективное партнерство, валидированный подход.

Практика налаженного в странах мониторинга показывает важность одновременного осуществления надзора за спектром и количеством используемых противомикробных препаратов у людей и у животных путем сбора национальных данных о продажах, наблюдений за расходованием на уровне лечебных учреждений и ферм, а также путем непосредственного контроля за наличием их остатков в кормах и получаемой продукции [5, 13].

Интегрированная таким образом система отвечает задачам подхода «Единое здоровье», а сопоставление данных о резистентности из разных источников дает компетентным органам целый ряд преимуществ в оценке и управлении риском на национальном уровне, в том числе позволяя проводить корреляцию данных об использовании препаратов и резистентности в разных социально-экономических секторах, выявлять новые и вновь возникающие риски устойчивости к противомикробным препаратам, приоритизировать эти риски по пищевой цепи (какой сектор? какие бактерии? какая устойчивость? какие продукты?) и обеспечивать достоверной базой для определения конкретной политики и эффективности мер.

Большинству этих положений отвечает Европейская система мониторинга резистентности зоонозных и индикаторных бактерий от людей, животных и из пищи, действующая с 2005 г. В 2017 г. был принят новый План по борьбе с устойчивостью, основным девизом которого стало «превращение ЕС в регион наилучшей практики». На ближайшие годы в него включено более 75 конкретных задач. Акцент

в них сделан на активизации исследований, разработок и инноваций, предоставление новых решений и инструментов для профилактики и лечения инфекций, а также улучшение диагностики распространения резистентности. Отдельным разделом является активизация усилий по формированию мер глобального характера и снижению рисков, связанных с резистентностью во всем мире.

В 2019 г. о решающем значении интеграции в борьбе с антимикробной резистентностью заявил и генеральный секретарь ООН Антониу Гутерриш на 73-й сессии Генеральной Ассамблеи по итогам осуществления национальных планов действий и мерам во исполнение политической декларации заседания высокого уровня 2015 г.: «Наряду с сектором здравоохранения человека в каждой стране срочно необходимо полное вовлечение секторов здоровья животных и растений и охраны окружающей среды ... и функционального многосекторального координационного механизма; национальные планы действий должны быть пересмотрены, чтобы отразить комплексный подход “Единого здоровья”» [14].

Резюмируя эти данные, можно сделать вывод, что в России назрела необходимость интегрированной оценки резистентности микроорганизмов не только в клинической сфере, но и в продовольственной. Для этого нужны безотлагательные законодательные инициативы в поддержку межотраслевых взаимодействий, образования межучрежденческой структуры с координационным научно-методическим центром и сетью локальных центров мониторинга.

**Риск-ориентированный подход в реализации глобального противодействия резистентности в продовольственной сфере.** В ответ на активизацию внимания к угрозе антимикробной резистентности для общественного здоровья в 2018 г. создана вторая межправительственная целевая группа Комиссии Codex Alimentarius. Её задача – подготовить научно обоснованное руководство по согласованному управлению вопросами устойчивости к противомикробным препаратам по всей продовольственной цепи [15]. РФ участвует в обеих частях этого проекта, касающихся пересмотра Свода правил по минимизации и сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам в пищевых продуктах (CAC/RCP 61-2005) и разработки Руководства по интегрированному мониторингу и надзору за антимикробной устойчивостью пищевого происхождения.

Пересмотр CAC/RCP 61-2005 активно проводится в электронных рабочих группах, в которых принимает участие 41 страна и регион Евросоюза. Документ призван обеспечить основу для разработки мер по снижению риска резистентности, пере-

дающейся с пищей, которые страны могут реализовать в рамках своих национальных стратегий по антимикробной резистентности на основе своих приоритетов и возможностей и в течение разумного периода времени. Пройдено три ступени рассмотрения из восьми [16].

Данный Свод правил – неотъемлемая часть системы анализа риска антимикробной устойчивости пищевого происхождения, ориентированная на управление риском. Все включенные в него предписания по соответствующим мерам и практикам вдоль пищевой цепи – от ответственного и разумного производства, регистрации, продажи, поставки, назначения, использования противомикробных препаратов в животноводстве, аквакультуре, растениеводстве, а также в кормах до мер по ограничению развития и распространения устойчивых к ним микроорганизмов, и детерминант резистентности при обработке, приготовлении, переработке, хранении, транспортировке, торговле, реализации и потреблении пищевой продукции – основаны на оценке и анализе риска [17]. Он взаимосвязан с Руководством по анализу риска устойчивости к противомикробным препаратам пищевого происхождения (CAC/GL 77-2011), которое было создано в 2011 г. в развитие всех составляющих анализа риска антимикробной устойчивости пищевого происхождения, в том числе научно обоснованной методологии оценки риска.

**Особенности методологии оценки риска антимикробной устойчивости пищевого происхождения.** В CAC/GL 77-2011 представлен процесс оценки риска для здоровья человека, связанного с присутствием в пищевых продуктах и кормах для животных и передачей через них резистентных микроорганизмов (AMRM), их детерминант (AMRD) и / или остатков антибиотиков (AMU), устойчивость к которым экспрессируется в этих продуктах [17]. В России руководство, включающее подобные вопросы, МР 2.1.10.0067-12 «Оценка риска здоровью населения при воздействии факторов микробной природы, содержащихся в продуктах питания», вступило в силу в 2012 г.<sup>9</sup>

Негативные последствия резистентности пищевых изолятов для здоровья людей не всегда носят urgentный характер и даже бывают неявными (в случае генных детерминант), поэтому их оценка сложнее, чем оценка риска резистентности в клинике или риска микробной контаминации пищи как таковой. Они должны быть вычленены из картины очевидных последствий, обусловленных фактором микробного вреда, соответственно, в методологии оценки должны быть специфические подходы.

<sup>9</sup> МР 2.1.10.0067-12. Оценка риска здоровью населения при воздействии факторов микробной природы, содержащихся в пищевых продуктах. Методические основы, принципы и критерии оценки: методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – 44 с.

В целом оценка риска резистентности, передающейся с пищей, структурно не отличается от принятой методологии оценки микробиологического риска (ОМР) [18]. На начальном этапе описывается профиль риска, комбинация определенного продукта с AMRM, AMRD или AMU. Однако здесь нужно учесть значительно больше источников информации, чем это предусматривается при ОМР для самих возбудителей ПТИ. Помимо программ наблюдения, эпиданализов вспышек и спорадических случаев, вызванных резистентными микробами, клинических исследований и отчетов о заболеваемости инфекциями пищевого происхождения, о результатах антимикробной терапии и связи резистентности с частотой и тяжестью заболеваний, в расчет принимаются и национальные / региональные рекомендации по лечению ПТИ, расширенные данные о характеристиках микробов (патогенность, вирулентность, выживаемость и рост в пищевых продуктах и окружающей среде, устойчивость к селективному отбору и переносу генных элементов (*in vitro*, *in vivo*)) и детерминант резистентности (механизмы, локализация, перекрестная резистентность к другим антимикробным агентам, трансмиссия между микробами и распространение в окружающей среде), о связи между резистентностью, вирулентностью и адаптивностью, о фармакокинетике / фармакодинамике AMU при их использовании у людей и у животных, о взаимосвязи между использованием антимикробных средств и устойчивостью флоры у животных / сельскохозяйственных культур. Также необходим анализ данных о пищевых продуктах в плане их влияния на управление риском (параметры обработки перед употреблением в пищу, pH,  $A_w$  и др.), описание факторов и рисков, влияющих на безопасность рассматриваемого пищевого продукта на пути продвижения к потребителю (первичное производство → обработка → хранение → обработка → дистрибуция → потребление)<sup>9</sup> [17].

Процесс оценки риска резистентности, передающейся с пищей, как и при ОМР, предусматривает идентификацию опасности, оценку воздействия, характеристику опасности и характеристику риска. Но в виду специфики проблемы неотъемлемой частью каждого этапа считаются эпиднаблюдения, не являющиеся традиционным компонентом ОМР<sup>9</sup>. На каждом из этапов это позволяет очертить связь с потреблением пищи, не просто загрязненной патогенами или остатками антибиотиков, а с пищей-носителем такого фактора вреда, как антимикробная резистентность. В том числе в дополнение к ОМР предпринимаются следующие шаги:

- на этапе идентификации помимо характеристик резистентности микроорганизмов и / или детерминант в кормах, аквакультуре, пищевых матрицах изучаются те же характеристики чувствительных штаммов таких же или родственных таксонов и / или наличие у них детерминант;

- при оценке воздействия вычисляются частота и количество резистентных микробов и / или детер-

минант как результата использования AMU во всех возможных областях распространения – от продуктивных животных до сельскохозяйственных культур (через отходы от этих животных) – и в готовых к употреблению продуктах после обработки. Когда целевой опасностью являются детерминанты резистентности, в том числе у комменсальных бактерий, то рассматривают показатели их переноса на человеческие патогены и симбионты, которые приобретают устойчивость. Синтез данных о частоте и количестве целевых агентов в пище с учетом факторов, которые могут влиять на эти показатели, и знаний о структуре потребления определяет нагрузку AMRM, AMRD или AMU на человека, группу людей или население в целом;

- на этапе характеристики опасности, оценивающей вероятность заражения, число случаев заболеваний и иных исходов в ответ на нагрузку, устанавливаются также дополнительные последствия для здоровья (увеличение частоты и тяжести патологий, в том числе их продолжительности, частоты инфекций кровотока, госпитализаций и смертности, неудач лечения), обусловленные устойчивостью штаммов. Аналогично первому этапу ОМР также используют оценку реакции чувствительных микроорганизмов;

- характеристика риска, являясь сплавом выводов предыдущих этапов, может выражаться такими показателями, как индивидуальный риск болезни от резистентности в пище, риск для населения (либо подгрупп), риск от одного приема пищи или от годового потребления (либо в виде расчета ущерба от болезней). Степень достоверности окончательной оценки при этом зависит от изменчивости, неопределенности и допущений, принятых в ходе ОМР.

Итоговые результаты учитываются при обосновании системных мер профилактики заболеваний среди населения, внедрении новых технологий в сельское хозяйство и формировании перспективных направлений науки.

Спецификой также является необходимость перманентной переоценки риска из-за изменений номенклатуры AMU для сельского хозяйства или выявления новых механизмов резистентности<sup>9</sup>.

**Развитие риск-ориентированного подхода в рамках интегрированной системы мониторинга и надзора.** Несмотря на наличие легитимной методологии анализа риска в САС/GL 77-2011, собственно эталонных оценок риска на национальных и глобальном уровнях не осуществлено. В идеале анонсируемые в Руководстве ВОЗ – AGISAR интегрированные системы мониторинга и надзора должны разрабатываться с учетом знаний о возможных рисках здоровью, связанных с антимикробной резистентностью пищевого происхождения, и в том числе они должны выступать базой для оценки экспозиции населения резистентными микробами и / или детерминантами [5]. Но, как оказалось, такие знания в большинстве стран получить весьма сложно. И в первую очередь из-за плохого представления о мас-

штабах использования препаратов в сельском хозяйстве, от которых зависят масштабы формирования устойчивости у микробов, а также в связи с варьированием ее профилей у людей в зависимости от выбранных видов микроорганизмов и по географическим регионам [15]. Это подтверждают данные о том, что при общем объеме глобального рынка товаров для обеспечения здоровья животных в 22 млрд долларов (на 2011 г.) лишь в 22 % стран-членов ООН имеется полноценная система сбора данных об использовании противомикробных препаратов в животноводстве. Унифицированных данных о глобальном применении противомикробных препаратов у сельскохозяйственных животных сегодня нет [15].

Для преодоления этих проблем разработан проект нового Руководства по интегрированному мониторингу и надзору (ИМиН) за антимикробной устойчивостью пищевого происхождения, который соответствует концепции ВОЗ-AGISAR, но рассчитан на постепенное внедрение с учетом приоритетов, инфраструктуры, возможностей и ресурсов стран [19]. Проект содержит процедуру скоординированного систематического сбора данных или образцов на этапах всей пищевой цепи, их тестирования на AMRM, AMRD или AMU с использованием гармонизированных методов отбора и исследования, учета и отчетности, а также комплексного анализа соответствующей эпидемиологической информации о людях, животных, пищевых продуктах, сельхозкультурах, окружающей среде пищевых производств.

Из вышенаписанного ясно, что данные ИМиН за AMRM, AMRD и AMU в пищевой цепи, включая их передачу при обработке продуктов и распространение в окружающей среде, служат не только мерой в решении проблем безопасности пищи, но и предоставляют важную информацию для оценки рисков и принятия решений по управлению рисками для здоровья человека, растений и животных, связанных с антимикробной резистентностью. То есть являются полноценной, хорошо организованной и структурированной частью научно-практического процесса оценки риска и этапом анализа риска.

В этом контексте одним из главных вопросов в каждой стране, в том числе и в России, является надлежащее управление и координация системы ИМиН, подкрепление ее легитимности политическими решениями ФОИВ и нормативно-правовой базой. В соответствии с Планом мероприятий по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.<sup>3</sup> организация и проведение мониторинга остаточного количества антибиотиков в продовольственном сырье и пищевых продуктах и антибиотикорезистентности бактерий, выделяемых от животных, из продовольственного сырья и пищевых продуктов, создание и развитие единой (межведомственной) базы данных о распростра-

нении антимикробной резистентности и включение ее в структуру баз данных формируемой государственной информационной системы обеспечения химической и биологической безопасности должно быть отражено в ведомственных актах Минздрава, Роспотребнадзора, заинтересованных ФОИВ в 2020 г.<sup>3</sup> Однако достичь координации при раздельном участии в процессе органов здравоохранения и заинтересованных ФОИВ, так же, как и при внедрении отдельных систем прослеживаемости обращения противомикробных препаратов (мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения и федеральной государственной информационной системы в области ветеринарии), – сложная задача. Оба пункта требуют корректировки и обоснованных инициатив, особенно в плане назначения уполномоченного за их исполнение органа.

Вместе с тем идея нового Руководства отвечает стартовавший в 2018 г. мониторинг остаточных количеств антибиотиков в продовольственном сырье и пищевых продуктах и антибиотикорезистентности пищевых изолятов в рамках упоминавшегося выше международного проекта Роспотребнадзор – ФАО<sup>2</sup>. Для становления полноценного ИМиН на его основе необходимо распространение мониторинга на другие отрасли продовольственной цепи – ветеринарию, окружающую среду предприятий, здоровье потребителей. Это потребует корректировки нормативно-правовой базы.

**Аспекты риск-ориентированного подхода в выборе направлений и объектов ИМиН.** Внедрение данного прогрессивного подхода должно быть риск-ориентированным на всех его этапах, соответственно САС/RCP 61-2005 [16] и МР 2.1.10.0067-12<sup>9</sup>, учитывать имеющиеся знания о рисках, связанных с резистентностью, передающейся с пищей, принимать во внимание международный опыт и обеспечивать сопоставимость данных на глобальном уровне.

В начале мониторинга наиболее важным для правильного выбора объектов ИМиН (AMRM, AMRD и AMU, к которым экспрессируется устойчивость в пищевой цепи) является анализ легитимной информации о видах и объемах продаваемых в стране противомикробных препаратов для немедицинских целей, доли использованных в сельском хозяйстве, а также их значимости для здравоохранения.

В РФ на сегодняшний день эта сторона вопроса остается непрозрачной, хотя налаживание прослеживаемости применяемых в продовольственном секторе противомикробных препаратов запланировано как минимум в двух государственных стратегиях: наряду с упомянутой федеральной государственной информационной системой в области ветеринарии – также в единой информационной системе прослеживаемости пищевой продукции, включенной в Стратегию повышения качества пищевой про-



дукции в РФ до 2030 г.<sup>10</sup>. Это обеспечит прозрачность источников происхождения пищи, поступающей по импорту, и знания об использованных для ее получения антибиотиках. Но формирование системы не завершено.

Ориентироваться на перечень нормируемых антибиотиков в пище тоже нецелесообразно. В РФ они контролируются по приоритетно-заявительному принципу: остатки широко распространенных в животноводстве препаратов (преимущественно 1–2-го поколения) подлежат обязательной проверке, другие – по информации изготовителя продукции<sup>11</sup>. Из-за неотлаженности заявительной процедуры судить о масштабах использования всего спектра препаратов невозможно, поэтому мониторинг АМУ нельзя приравнять к системе оценки соответствия продукции. Резюмируя, можно сказать, что для этого рационально учитывать данные реестра зарегистрированных лекарственных средств ветеринарного применения, сведения ветсанэкспертизы о выявлении их остатков в продовольственном сырье, результаты мониторинга за рубежом и научные публикации, особенно по скринингу сырья с использованием технологий мультиэстабильной детекции и построения теплокарт<sup>9</sup> [17].

Безусловным критерием в выборе объектов ИМиН является показатель медицинской значимости противомикробных препаратов<sup>3</sup> [20]. В таблице приведена инфографика Перечня ВОЗ критически важных противомикробных препаратов для медицинского применения, на основе шестого пересмотра в 2018 г.

Все антибактериальные медицинские препараты в Перечне разбиты на три группы по значимости: критически важные, очень важные и важные. Многие из них или их аналоги используются для продуктивных животных. Следствием таких параллелей являются селекция и распространение устойчивости к этим препаратам у бактерий в организме животных, индукция перекрестной и корезистентности, которые затем передаются людям через пищу<sup>3</sup> [11]. Это резко ограничивает эффективность противомикробных препаратов в медицине, в первую очередь критически важных, являющихся единственно возможным видом терапии, либо очень важных, включаемых в стандарты лечения зоонозов и гнойно-воспалительных заболеваний у людей, которые способны индуцировать устойчивость к их возбудителям вне клиники, выбрасывая их, таким образом, из арсенала лекарственных средств.

Для снижения риска для здоровья от применения важных и критически важных для медицины антимикробных препаратов в сельском хозяйстве на основе подходов доказательной статистики обоснованы рекомендации об оптимизации и наилучшей практике их использования у продуктивных животных, которые включены в Руководство ВОЗ [2]. Рекомендовано полностью ограничить использование у продуктивных животных медицински значимых противомикробных препаратов:

- всех классов – для стимуляции роста и профилактики клинически не диагностированных инфекций;
- критически важных – для контроля распространения клинически диагностированных инфекций;
- критически важных, классифицированных как наивысший приоритет, – для лечения клинически диагностированных инфекций.

Соответственно, например, если в мясе цыплят выявляются остатки фторхинолонов или фенотипически устойчивые к ним *E. coli* или гены ДНК-гиразы, кодирующие резистентность к этим препаратам, это свидетельствует о невыполнении рекомендаций по использованию хинолонов в сельском хозяйстве и повышении риска устойчивости к ним в клинике. Поэтому рекомендации данного руководства должны приниматься во внимание как приоритетные для исследования всех объектов мониторинга с акцентом на продукты-носители, производимые на соответствующих этапах пищевой цепи (при откорме скота и птицы на мясо, получении молока от леченых коров и т.п.).

С позиций оценки риска при мониторинге антимикробной резистентности, передающейся с пищей, также важным является определение этапов вдоль пищевой цепи, на которых могут формироваться, распространяться или ингибироваться ее трансмиттеры в виде AMRM, AMRD и AMU. Этот вопрос дискутируется в связи с позицией многих практиков ограничивать мониторинг только сырьевыми пищевыми продуктами, во избежание методологических проблем при контроле переработанных, в том числе продуктов смешанного состава, даже несмотря на наличие рекомендаций о необходимости исследования последних [17].

Но из международной практики известно, что контроль сырья позволяет проводить оценку контаминации пищи AMRM, AMRD и AMU и управление этими рисками только в связи с сельскохозяйственным производством и не обеспечивает

<sup>10</sup> Стратегия повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 г. [Электронный ресурс] / утв. распоряжением Правительства РФ от 29 июня 2016 года № 1364-р // КОДЕКС. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/420363999?marker=6540IN> (дата обращения: 01.12.2021).

<sup>11</sup> Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) [Электронный ресурс] / утв. решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299 (в ред. от 8 декабря 2020 г.) // Роспотребнадзор. – URL: [https://www.rosпотребнадзор.ru/deyatelnost/tsouz/doc/?ELEMENT\\_ID=922](https://www.rosпотребнадзор.ru/deyatelnost/tsouz/doc/?ELEMENT_ID=922) (дата обращения: 29.11.2021).



## Перечень ВОЗ критически важных противомикробных препаратов для медицины [20]

Класс противомикробных препаратов		Критерий / Критерий приоритетности (да = ●)					
<b>КРИТИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>		K1	K2	П1	П2	П3	
Критически важные	<b>Самые приоритетные</b>						<p>→ ↓</p> <p><b>K1 – Критерий 1.</b> Данный класс противомикробных препаратов является <i>единственно возможным видом терапии или одним из ограниченного круга имеющихся препаратов</i> для лечения тяжелых бактериальных инфекций у людей.</p> <p><b>K2 – Критерий 2.</b> Данный класс противомикробных препаратов применяется для лечения инфекционных заболеваний у людей, вызванных возбудителями, которые (1) <i>могут передаваться человеку от других источников</i>, помимо людей, или (2) <i>могут приобретать гены резистентности вне человеческой популяции</i></p> <p><b>П1 – Критерий приоритетности 1.</b> Большое число людей в популяции или в определенных группах высокого риска (например, среди пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями в медицинских учреждениях), страдающих заболеваниями, для лечения которых имеется <i>крайне ограниченный выбор противомикробных препаратов</i>.</p> <p><b>П2 – Критерий приоритетности 2.</b> <i>Высокая частота использования данного класса противомикробных препаратов по любым медицинским показаниям</i> или в определенных группах высокого риска (например, у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями в медицинских учреждениях), поскольку их использование может способствовать селекции резистентных штаммов.</p> <p><b>П3 – Критерий приоритетности 3.</b> Данный класс противомикробных препаратов применяется в медицине для лечения инфекционных заболеваний, в отношении которых накоплен значительный объем данных, подтверждающих <i>возможность передачи людям антибиотикорезистентных бактерий</i> (например, небрюшнотифозной <i>Salmonella</i> spp. и <i>Campylobacter</i> spp.) или генов резистентности (в первую очередь от <i>E. coli</i>, <i>Enterococcus</i> spp.) <i>от источников вне популяции людей</i>.</p>
	Цефалоспорины (3-го, 4-го и 5-го поколений)	●	●	●	●	●	
	Гликопептиды	●	●	●	●	●	
	Макролиды и кетолиды	●	●	●	●	●	
	Полимиксины	●	●	●	●	●	
	Хинолоны	●	●	●	●	●	
	<b>Высокоприоритетные</b>						
	Аминогликозиды	●	●		●	●	
	Ансамбицины (рифамицины)	●	●	●	●	●	
	Карбапенемы и другие пены	●	●	●	●	●	
Очень важные	Глицилциклины	●	●	●	●	●	
	Липопептиды	●	●	●	●	●	
	Монобактамы	●	●	●	●	●	
	Оксазолидиноны	●	●	●	●	●	
	Пенициллины (антипсевдомонадные)	●	●	●	●	●	
	Пенициллины (аминопенициллины)	●	●	●	●	●	
	Пенициллины (аминопенициллины, комбинированные с ингибиторами β-лактамаз)	●	●	●	●	●	
	Производные фосфоновой кислоты	●	●	●	●	●	
	Лекарственные средства, используемые исключительно для лечения туберкулеза или других заболеваний, вызванных микобактериями	●	●	●	●	●	
	<b>ОЧЕНЬ ВАЖНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>	K1	K2	П1	П2	П3	
Важные	Амфениколы	●	●	●	●	●	
	Цефалоспорины (1-го и 2-го поколений) и цефамицины	●	●	●	●	●	
	Линкозамиды	●	●	●	●	●	
	Пенициллины (амидинопенициллины)	●	●	●	●	●	
	Пенициллины (антистафилококковые)	●	●	●	●	●	
	Пенициллины (узкого спектра действия)	●	●	●	●	●	
	Псевдомониевые кислоты	●	●	●	●	●	
	Риминофеназины	●	●	●	●	●	
	Антибиотики стероидной структуры	●	●	●	●	●	
	Стрептограмины	●	●	●	●	●	
Важные	Сульфаниламиды, ингибиторы дигидрофолатредуктазы и их комбинации	●	●	●	●	●	
	Сульфоны	●	●	●	●	●	
	Тетрациклины	●	●	●	●	●	
	<b>ВАЖНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>	K1	K2	П1	П2	П3	
	Амфениколы	●	●	●	●	●	
	Циклические полипептиды	●	●	●	●	●	
	Производные нитрофурана	●	●	●	●	●	
	Нитроимидазолы	●	●	●	●	●	
	Плевомутилины	●	●	●	●	●	
	Сульфаниламиды, ингибиторы дигидрофолатредуктазы и их комбинации	●	●	●	●	●	

предупреждения негативных эффектов от данных факторов вреда на этапах ее переработки, хранения, транспортировки, реализации, в том числе при поступлении по импорту, потребления [21]. Кроме того, ряд технологий переработки животного сырья (сушка, вяление, сгущение, конденсация) способен концентрировать остатки АМУ и не разрушает AMRD. В частности, нами обнаруживались колиформные бактерии, устойчивые к восьми и четырем антибиотикам одновременно, именно в предназначенных для непосредственного употребления продуктах (творог и сыр рассольный) [9, 10]. Поэтому можно заключить, что мониторинг маркеров антимикробной резистентности, передающейся с пищей – AMRM, AMRD и АМУ, должен распространяться вдоль всей пищевой цепи, вплоть до потребления.

**Выводы.** Внедрение и совершенствование системы по интегрированному мониторингу и над-

зору будут вести к более широкому использованию полученной информации для оценки реальной экспозиции потребителей такими факторами вреда, как антибиотикорезистентные микроорганизмы, их гены, остаточные количества антибиотиков, и для характеристик риска загрязненных ими пищевые продукты. Особенно это может быть полезно при устойчивости к противомикробным препаратам, появлении новых путей воздействия на пищевую цепь, изменении паттернов остатков антибиотиков у людей и животных, методологии испытаний.

**Финансирование.** Работа выполнена за счёт средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках программы фундаментальных научных исследований (тема Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № FGMF-2022-0003).

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

### Список литературы

1. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007–2015 [Электронный ресурс] // WHO. – 2015. – 265 p. – URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165_eng.pdf) (дата обращения: 29.11.2021).
2. WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. – Geneva: WHO, 2017. – 68 p.
3. The FAO action plan on antimicrobial resistance 2016–2020 [Электронный ресурс]. – Rome: FAO, 2016. – 17 p. – URL: <https://www.fao.org/3/i5996e/i5996e.pdf> (дата обращения: 29.11.2021).
4. CX/MRL 2-2018. Максимально допустимые уровни (МДУ) и рекомендации по управлению рисками (РПР) для остатков ветеринарных лекарственных препаратов в пищевых продуктах [Электронный ресурс] // Codex Alimentarius. Продовольственная и сельскохозяйственная Организация Объединенных Наций. – URL: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/es/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXM%2B2%252FMRL2r.pdf> (дата обращения: 27.11.2021).
5. Irwin R. WHO Guidance on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (WHO AGISAR) [Электронный ресурс] // WHO Department of Food Safety and Zoonoses. – 2016. – 23 p. – URL: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fmeetings%252FCX-804-05%252FSIDE%20EVENTS%252FCurrent%20guidance%20on%20integrated%20surveillance.pdf> (дата обращения: 29.11.2021).
6. Andremon A., Fleck F. What to do about resistant bacteria in the food-chain // Bull. World Health Organ. – 2015. – Vol. 93, № 4. – P. 217–218. DOI: 10.2471/BLT.15.030415
7. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане / М.В. Эйдельштейн, Е.Ю. Склеенова, О.В. Шевченко, Д.В. Тапальский, И.С. Азизов, Дж.В. Д'соуза, А.В. Тимохова, М.В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 132–152.
8. Чеботарь И.В. О деятельности Референс-центра Роспотребнадзора по мониторингу остаточного количества антибиотиков в продовольственном сырье и пищевых продуктах и антибиотикорезистентности бактерий [Электронный ресурс] // ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2019. – URL: <https://snipchi.ru/updoc/2019/Prezent/%D0%A7%D0%B5%D0%B1%D0%BE%D1%82%D0%B0%D1%80%D1%8C%20%D0%98%D0%92.pdf> (дата обращения: 29.11.2021).
9. Короткевич Ю.В. Анализ резистентности к антибиотикам энтеробактерий и энтерококков, выделяемых из пищевых продуктов // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № 2. – С. 5–13.
10. Частота выделения и антибиотикорезистентность бактерий рода *Klebsiella*-контаминантов пищевых продуктов / А.А. Станкевич, И.М. Нитяга, И.Б. Быкова, Н.Р. Ефимочкина // Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.П. Коваленко. – 2018. – Т. 80, № 2. – С. 347–350.
11. Шевелёва С.А. Антибиотикоустойчивые микроорганизмы в пище как гигиеническая проблема (обзорная статья) // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 4. – С. 342–354. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-4-342-354
12. National antimicrobial resistance monitoring system: two decades of advancing public health through integrated surveillance of antimicrobial resistance / B.E. Karp, H. Tate, J.R. Plumblee, U. Dessai, J.M. Whichard, E.L. Thacker, K.R. Hale, W. Wilson [et al.] // Foodborne Pathog. Dis. – 2017. – Vol. 14, № 10. – P. 545–557. DOI: 10.1089/fpd.2017.2283
13. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018 // EFSA Journal. – 2020. – Vol. 18, № 3. – P. e06007. DOI: 10.2903/j.efsa.2020.6007
14. Follow-up to the political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance: Report of the Secretary-General [Электронный ресурс] // United Nations General Assembly. – 2019. – 25 p. – URL: <https://undocs.org/pdf/symbol/en/A/73/869> (дата обращения: 28.11.2021).
15. Устойчивость к противомикробным препаратам [Электронный ресурс] // Codex Alimentarius. Продовольственная и сельскохозяйственная Организация Объединенных Наций. – URL: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/themes/antimicrobial-resistance/ru/> (дата обращения: 29.11.2021).

16. CAC/RCP 61-2005. Code of practice to minimize and contain antimicrobial resistance [Электронный ресурс] // Codex Alimentarius. – 15 p. – URL: [http://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/amr\\_wg/amr\\_kanren.data/CXP\\_061e.pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/amr_wg/amr_kanren.data/CXP_061e.pdf) (дата обращения: 29.11.2021).

17. CAC/GL 77-2011. Guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance [Электронный ресурс] // FAO/WHO. – URL: <http://www.fao.org/3/i4296t/i4296t.pdf> (дата обращения: 30.11.2021).

18. CAC/GL 30-1999. Principles and guidelines for the conduct of microbiological risk assessment (Adopted 1999. Amendments 2012, 2014) [Электронный ресурс] // Codex Alimentarius, FAO/WHO. – URL: [http://www.fao.org/input/download/standards/357/CXG\\_030e\\_2014.pdf](http://www.fao.org/input/download/standards/357/CXG_030e_2014.pdf) (дата обращения: 01.12.2021).

19. Ad Hoc Intergovernmental Task Force on Antimicrobial Resistance (TFAMR): U.S. Delegate's Report, 7th Session of the Codex Alimentarius [Электронный ресурс] // USDA. – Pyeongchang, Republic of Korea, December 9–13, 2019. – 8 p. – URL: <https://www.usda.gov/sites/default/files/documents/tfamr-delegate-report.pdf> (дата обращения: 27.11.2021).

20. Перечень ВОЗ критически важных противомикробных препаратов для медицинского применения [Электронный ресурс] // ВОЗ. – 2019. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325038/WHO-NMH-FOS-FZD-19.1-rus.pdf?ua=1> (дата обращения: 29.11.2021).

21. CAC/GL 71-2009. Guidelines for the design and implementation of national regulatory food safety assurance programme associated with the use of veterinary drugs in food producing animals [Электронный ресурс] // FAO/WHO Joint Publications. – URL: <https://www-pub.iaea.org/iaameetings/cn222pn/SatelliteEvent/12Montes.pdf> (дата обращения: 30.11.2021).

Шевелева С.А., Смотрина Ю.В., Быкова И.Б. Современные аспекты контроля антибиотикоустойчивости микробных загрязнителей пищи с учетом особенностей оценки связанного с ней риска здоровью. Часть 1 // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 58–71. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.06

UDC 613.2: 579.674: 579.252.55

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.06.eng

Read  
online



Review

## CONTEMPORARY ASPECTS IN CONTROL OVER RESISTANT TO ANTIBIOTICS MICROBIAL CONTAMINANTS OF FOOD, TAKING INTO ACCOUNT PECULIARITIES OF RELATED HEALTH RISK ASSESSMENT. PART 1

**S.A. Sheveleva, Yu.V. Smotrina, I.B. Bykova**

The Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, 2/14 Ust'inskii passage, Moscow, 109240, Russian Federation

*Antimicrobials are widely used in agriculture to prevent and treat diseases and to stimulate growth of food-producing animals. However, this induces developing antimicrobial resistance among animal bacteria, and this resistance is then transmitted along food chains and spreads in the environment. It is commonly accepted at the moment that effective measures should be taken to contain it in food production, to prevent it from spreading on the global scale and to minimize related negative health outcomes. This can be achieved, among other things, due to intensifying inter-branch interactions.*

*This review aimed to consider contemporary aspects in preventing development of antimicrobial resistance in microorganisms that contaminate raw materials and processed food products; to dwell on how the issue is controlled in food production both in Russia and abroad; to focus on trends and prospects of developing new effective measures in the sphere.*

© Sheveleva S.A., Smotrina Yu.V., Bykova I.B., 2022

**Svetlana A. Sheveleva** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Biosafety and Nutrimicrobiome Analysis (e-mail: [Sheveleva@ion.ru](mailto:Sheveleva@ion.ru); tel.: +7 (905) 521-97-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5647-9709>).

**Yuliya V. Smotrina** – Junior Researcher at the Laboratory of Biosafety and Nutrimicrobiome Analysis (e-mail: [yukorotkevich@mail.com](mailto:yukorotkevich@mail.com); tel.: +7 (916) 341-74-44; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8842-0525>).

**Irina B. Bykova** – Researcher at the Laboratory of Biosafety and Nutrimicrobiome Analysis (e-mail: [bikova@ion.ru](mailto:bikova@ion.ru); tel.: +7 (916) 516-10-67; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7288-312X>).

The review involved analyzing domestic and foreign regulatory and legal documents concerning prevention of antimicrobial resistance and analysis of related risks; generalizing and analyzing latest scientific research works published in reference databases including Web of Science, Scopus, PubMed, Google scholar.

As a result, we described the experience accumulated in organizing monitoring over prevalence of antimicrobial resistance in foreign countries, to generalize international recommendations as well as regional and national ones on monitoring over microorganisms that are resistant to antimicrobials, and to highlight practical activities aimed at preventing occurrence and spread of antimicrobial resistance in food production. We substantiated certain peculiarities of related health risk assessment, namely, occurrence of genetic determinants of antimicrobial resistance and antibiotic residues in food together with resistant microorganisms. We also formulated basic principles of organizing and conducting monitoring over antimicrobial resistance in food chains (with the focus on antimicrobial medications that are crucially important in medicine). These principles can be applied in the Russian Federation within programs aimed at preventing antimicrobial resistance.

**Key words:** antimicrobial resistance, antimicrobial veterinary medications, monitoring over antimicrobial resistance, sub-inhibitory doses of antimicrobials, food safety, harmful factors related to antimicrobial resistance, markers of antimicrobial resistance in food, antibiotic residues, genes of antimicrobial resistance in food isolates, food isolates with antimicrobial resistance.

## References

1. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007–2015. WHO, 2015, 265 p. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165_eng.pdf) (29.11.2021).
2. WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. Geneva, WHO, 2017, 68 p.
3. The FAO action plan on antimicrobial resistance 2016–2020. Rome, FAO, 2016, 17 p. Available at: <https://www.fao.org/3/i5996e/i5996e.pdf> (29.11.2021).
4. CX/MRL 2-2018. Maximum residue limits (MRLs) and risk management recommendations (RMRs) for residues of veterinary drugs in foods. Codex Alimentarius. FAO/WHO. Available at: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/es/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXM%2B2%252FMRL2e.pdf> (27.11.2021).
5. Irwin R. WHO Guidance on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (WHO AGISAR). WHO Department of Food Safety and Zoonoses, 2016, 23 p. Available at: [http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-804-05%252FSIDE%20EVENTS%252FCurrent\\_guidance\\_on\\_Integrated\\_Surveillance.pdf](http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-804-05%252FSIDE%20EVENTS%252FCurrent_guidance_on_Integrated_Surveillance.pdf) (29.11.2021).
6. Andremont A., Fleck F. What to do about resistant bacteria in the food-chain. *Bull. World Health Organ.*, 2015, vol. 93, no. 4, pp. 217–218. DOI: 10.2471/BLT.15.030415
7. Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Shevchenko O.V., Tapalskiy D.V., Azyzov I.S., D'souza J.W., Timokhova A.V., Sukhorukova M.V., [et al.]. Prevalence and molecular epidemiology of gram-negative bacteria producing metallo- $\beta$ -lactamases (MBLs) in Russia, Belarus and Kazakhstan. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 2012, vol. 14, no. 2, pp. 132–152 (in Russian).
8. Chebotar I.V. O deyatel'nosti Referens-tsentra Rospotrebnadzora po monitoringu ostatochnogo kolichestva antibiotikov v prodovol'stvennom syr'e i pishchevykh produktakh i antibiotikorezistentnosti bakterii [On the activities of the Reference Center of Rospotrebnadzor regarding monitoring over the residual amount of antibiotics in food raw materials and food products and antibiotic resistance of bacteria]. *Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Well-being Central Research Institute of Epidemiology*, 2019. Available at: <https://snipchi.ru/updoc/2019/Prezent/%D0%A7%D0%B5%D0%B1%D0%BE%D1%82%D0%B0%D1%80%D1%8C%20%D0%98%D0%92.pdf> (29.11.2021) (in Russian).
9. Korotkevich Yu.V. Antibiotic resistance analysis of Enterococcus spp. and Enterobacteriaceae spp. isolated from food. *Voprosy pitaniya*, 2016, vol. 85, no. 2, pp. 5–13 (in Russian).
10. Stankevich A.A., Netyaga I.M., Bykova I.B., Efimochkina N.R. Frequency detection and antibiotic resistance of bacteria of the genus Klebsiella – contaminants of foodstuffs. *Trudy Vserossiiskogo NII eksperimental'noi veterinarii im. Ya.R. Kovalenko*, 2018, vol. 80, no. 2, pp. 347–350 (in Russian).
11. Sheveleva S.A. Antimicrobial-resistant microorganisms in food as a hygienic problem. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 4, pp. 342–354. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-4-342-354 (in Russian).
12. Karp B.E., Tate H., Plumblee J.R., Dessai U., Whichard J.M., Thacker E.L., Hale K.R., Wilson W. [et al.]. National antimicrobial resistance monitoring system: two decades of advancing public health through integrated surveillance of antimicrobial resistance. *Foodborne Pathog. Dis.*, 2017, vol. 14, no. 10, pp. 545–557. DOI: 10.1089/fpd.2017.2283
13. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018. *EFSA Journal*, 2020, vol. 18, no. 3, pp. e06007. DOI: 10.2903/j.efsa.2020.6007
14. Follow-up to the political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance: Report of the Secretary-General. *United Nations General Assembly*, 2019, 25 p. Available at: <https://undocs.org/pdf/symbol=en/A/73/869> (28.11.2021).

15. Antimicrobial resistance. *Codex Alimentarius, FAO/WHO*. Available at: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/themes/antimicrobial-resistance> (29.11.2021).
16. CAC/RCP 61-2005. Code of practice to minimize and contain antimicrobial resistance. *Codex Alimentarius*, 15 p. Available at: [http://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/amr\\_wg/amr\\_kanren.data/CXP\\_061e.pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/amr_wg/amr_kanren.data/CXP_061e.pdf) (29.11.2021).
17. CAC/GL 77-2011. Guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance. *FAO/WHO*. Available at: <http://www.fao.org/3/i4296t/i4296t.pdf> (30.11.2021).
18. CAC/GL 30-1999. Principles and guidelines for the conduct of microbiological risk assessment (Adopted 1999. Amendments 2012, 2014). *Codex Alimentarius, FAO/WHO*. Available at: [http://www.fao.org/input/download/standards/357/CXG\\_030e\\_2014.pdf](http://www.fao.org/input/download/standards/357/CXG_030e_2014.pdf) (01.12.2021).
19. Ad Hoc Intergovernmental Task Force on Antimicrobial Resistance (TFAMR): U.S. Delegate's Report, 7th Session of the Codex Alimentarius. *USDA*. Pyeongchang, Republic of Korea, December 9–13, 2019, 8 p. Available at: <https://www.usda.gov/sites/default/files/documents/tfamr-delegate-report.pdf> (27.11.2021).
20. WHO list of Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. WHO, 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325036/WHO-NMH-FOS-FZD-19.1-eng.pdf?ua=1> (29.11.2021).
21. CAC/GL 71-2009. Guidelines for the design and implementation of national regulatory food safety assurance programme associated with the use of veterinary drugs in food producing animals. *FAO/WHO Joint Publications*. Available at: <https://www-pub.iaea.org/iaecameetings/cn222pn/SatelliteEvent/12Montes.pdf> (30.11.2021).

*Sheveleva S.A., Smotrina Yu.V., Bykova I.B. Contemporary aspects in control over resistant to antibiotics microbial contaminants of food, taking into account peculiarities of related health risk assessment. Part 1. Health Risk Analysis, 2022, no. 1, pp. 58–71. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.06.eng*

Получена: 06.12.2021

Одобрена: 18.01.2022

Принята к публикации: 11.03.2022



Научная статья

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФАКТОРЫ РИСКА ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ В РОССИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫБОРОЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.Н. Белякова

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

Во всем мире отмечается рост заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями головы и шеи. За последние два десятилетия с момента появления вируса папилломы человека (ВПЧ) на этиологии рака головы и шеи накопилось еще больше знаний. По оценкам специалистов, во всем мире ежегодно около 52 тысячи новых случаев рака головы и шеи связаны с вирусом папилломы человека, в том числе 30 % рака ротоглотки, 2,1 % рака полости рта и 2,3 % рака гортани.

Определены основные клинико-эпидемиологические особенности ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи. Выполнено ретроспективное исследование, основанное на анализе анамнестических данных пациентов. В результате выявлено, что наиболее часто у пациентов с раком полости рта и раком глотки обнаруживали ВПЧ 16-го типа – в 75,7 % случаев (56,7–89,1 %), а среди пациентов с раком гортани – в 25 % случаев (4,7–63,2 %). В качестве факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи продемонстрирована роль курения табака –  $OR = 2,07$  (1,07–4,02), курения кальяна –  $OR = 3,06$  (1,06–8,80), наличия стоматологического протеза –  $OR = 7,32$  (2,77–19,31), наследственности –  $OR = 7,38$  (3,07–17,76), «плохого» стоматологического статуса –  $OR = 33,54$  (15,01–74,95), положительного ВПЧ-статуса в анамнезе –  $OR = 7,31$  (2,77–19,31), наличия половых партнеров на протяжении жизни пяти и более –  $OR = 4,95$  (2,47–9,93).

Профилактические мероприятия в отношении ВПЧ играют существенную роль в снижении заболеваемости ассоциированными злокачественными новообразованиями (ЗНО) головы и шеи. Результаты выполненного исследования убеждают в необходимости проведения профилактических мероприятий в отношении выявленных факторов риска с целью снижения роста заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, рак головы и шеи, факторы риска, профилактика, вакцинопрофилактика, эпидемиология, онкология, злокачественные новообразования.

Заболеваемость раком головы и шеи в мире продолжает расти. По оценкам в 2018 г. в разных странах было зарегистрировано 705,78 тысячи новых случаев заболеваний и 358,144 тысячи смертей от рака головы и шеи [1]. Ежегодно около 52 тысяч таких случаев связаны с ВПЧ, в том числе 30,0 % рака ротоглотки, 2,1 % рака полости рта и 2,3 % рака гортани.

Основные факторы риска развития рака головы и шеи: курение табака и употребление алкоголя, воздействие окружающей среды и ультрафиолетового излучения, а также различные инфекции, в частности вызываемые вирусом папилломы человека. Перечисленные факторы риска развития плоскоклеточного рака головы и шеи являются достоверными [2]. Традиционными из них считаются курение табака и употребление алкоголя. Ре-

зультаты исследования показывают, что среди тех, кто выкуривает более двух пачек сигарет и употребляет более четырех стандартных доз алкоголя в день, риск возникновения орофарингеальной плоскоклеточной карциномы увеличивается более чем в 35 раз [3]. По имеющимся данным алкоголь вызывает 26,4 % рака полости рта, 30,5 % – глотки, 21,6 % – гортани и 16,9 % – пищевода [4]. Обобщение эпидемиологических данных показывает, что риск возникновения рака полости рта, глотки и гортани при ежедневном употреблении алкоголя составляет 30 % [5].

Тем не менее в настоящее время именно рост распространенности вирусных инфекций считается основной причиной увеличения заболеваемости плоскоклеточным раком области головы и шеи.

© Белякова Е.Н., 2022

Белякова Екатерина Николаевна – аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья имени Ф.Ф. Эрисмана (e-mail: belyakova\_e\_n@student.sechenov.ru; тел.: 8 (977) 642-65-14; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0210-1668>).

Причем данная патология чаще наблюдается среди молодых людей, а также у некурящих и не злоупотребляющих алкоголем пациентов. Точные сведения о распространенности ВПЧ-инфекции отсутствуют, так как официально регистрируются лишь некоторые из ее клинических проявлений, а имеющиеся сведения основаны на результатах выборочных исследований и расчетных показателях. В нескольких исследованиях сообщалось, что ВПЧ-инфекции обуславливают от 3 до 85 % случаев плоскоклеточного рака гортани [6].

Другой важной темой является связь статуса ВПЧ с клиническими и эпидемиологическими характеристиками пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Обзор литературы показывает, что ВПЧ-положительный статус может ассоциироваться с мужским полом, высоким социально-экономическим статусом [7], более молодым возрастом пациентов, высшим образованием, курением марихуаны [8], низким уровнем употребления табака и алкоголя [9]. При этом заболеваемость ВПЧ-положительным раком ротоглотки по сравнению с другими видами рака полости рта непропорционально велика среди мужчин [10].

ВПЧ-ассоциированный плоскоклеточный рак головы и шеи чаще поражает людей моложе 60 лет, но наблюдаются региональные различия. Например, в исследовании М.Н. Stenmark [11] с 2000 по 2009 г. у пациентов с данной патологией не было обнаружено значительной разницы в возрасте в зависимости от статуса инфицирования ВПЧ. Больные ВПЧ-положительным раком головы и шеи зачастую имеют более высокий социально-демографический и социально-экономический статус (более высокий уровень образования, должностного положения и дохода) по сравнению с ВПЧ-отрицательными пациентами [12]. Этим заболеванием чаще страдают мужчины, особенно в США (коэффициент соотношения мужчин и женщин – 1,5), в то время как этот коэффициент для Азии и некоторых европейских стран составляет всего 0,7 [13]. Предполагается, что это связано с более высокой степенью передачи инфекций ВПЧ во время орально-генитального полового контакта с несколькими половыми партнерами [13].

В 2020 г. 107 стран включили ВПЧ-вакцинацию в национальные программы иммунизации. Из них 42 страны внедрили в программы гендерно-нейтральный подход, и в четырех странах, в том числе в России, она входит в ряд региональных календарей профилактических прививок [3]. Вакцинация против ВПЧ имеет большие перспективы в плане снижения заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи.

**Цель исследования** – определение основных клинико-эпидемиологических особенностей ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

**Задача исследования** – определить основные факторы риска ВПЧ-ассоциированного рака головы

и шеи на основе анализа персональных анамнестических сведений и результатов выявления ВПЧ среди обследованных.

**Материалы и методы.** Выполнено ретроспективное эпидемиологическое исследование, основанное на анализе медицинских карт (форма 003/у) пациентов онкологического и травматолого-ортопедического отделений университетской клинической больницы № 1 Сеченовского университета. В исследовании приняли участие 295 пациентов с установленным диагнозом злокачественных образований (ЗНО) головы и шеи, кодирующихся следующими рубриками Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): губа (C00), полость рта (C01–06, 07, 09, 14), глотка (C10–13), гортань (C32). В контрольную группу были включены 200 условно здоровых пациентов травматолого-ортопедического отделения без ЗНО головы и шеи.

Проведен ретроспективный анализ результатов качественного определения ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска (16-го и 18-го типов) в соскобе эпителиальных клеток методом ПЦР.

С помощью телефонного опроса собраны данные о статусе курения каждого участника исследования, в том числе курения кальяна, о частоте потребления алкогольных напитков разной крепости, о стоматологическом статусе и о количестве половых партнеров на протяжении жизни. При этом если участник опроса в прошлом на какое-то время отказывался от курения, эти годы исключались из итогового результата.

Частота потребления алкогольных напитков разной крепости указывалась с расчетом количества раз в день. Согласно рекомендациям ВОЗ, одна стандартная доза алкоголя содержит 20 г этанола [14]. Определение уровня потребления алкоголя путем пересчета на стандартные порции в день основано на данных Scottish Health Action on Alcohol Problems (SHAAP), 2019 [15] и European Medicines Agency (EMA), 2010 [16]. Умеренным потреблением считается потребление максимум двух стандартных доз или 20 г чистого спирта в день. Рискованным потреблением считается 3–6 стандартных доз или до 60 г чистого спирта в день. Тяжелым потреблением считается шесть стандартных доз и более или более 60 г чистого спирта в день.

Чтобы проанализировать стоматологическое здоровье пациентов, им были заданы вопросы, касающиеся самооценки состояния зубов и десен, наличия съемных протезов и частоты посещения врача-стоматолога [17].

Расчет 95%-ных доверительных интервалов, объема выборки, а также анализ и обработка данных проводились с помощью программ Epi Tools, Epi Info, Microsoft Office Excel 2010 и RStudio Desktop 1.2.5033. Достоверность различий между сравниваемыми группами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Критической границей достоверности была принята величина, равная 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Сводные данные о включенных в исследование пациентах представлены в табл. 1.

У пациентов с раком полости рта и раком глотки наиболее часто обнаруживался ВПЧ 16-го типа – в 75,7 % случаев (ДИ: 56,7–89,1 %) и в 69,6 % случаев (ДИ: 45,2–87,5 %) соответственно; а ВПЧ 18-го типа в этих группах обнаруживался в 21,6 % (ДИ: 9,1–40,2 %) и в 21,7 % (ДИ: 7,3–45,3 %). Среди пациентов с раком гортани был выявлен только ВПЧ 16-го типа – в 25 % случаев (ДИ: 4,7–63,2 %).

**Курение табака.** Исследование показало, что зависимость между курением табака и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой:  $OR = 2,07$  (ДИ: 1,07–4,02).

В результате проведенного исследования установлено, что среди пациентов с таким видом рака доля мужчин составила 83,3 % (ДИ: 65,3–93,6 %). Среди них активных курильщиков мужчин – 26,7 % (ДИ: 11,8–48,1 %), а куривших ранее, но бросивших на момент проведения анкетирования, – 73,3 % (ДИ: 51,9–88,2 %). Доля женщин с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи составила 16,7 % (ДИ: 6,4–34,7 %), среди которых доля курящих на момент опроса – 33,3 % (ДИ: 9,4–70,8 %), а куривших ранее, но бросивших, – 66,7 % (ДИ: 29,2–90,6 %). Доля никогда не куривших мужчин с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи – 64,5 % (ДИ: 48,6–78,2 %), а женщин – 35,5 % (ДИ: 21,8–51,4 %).

Среди курящих пациентов с онкологией стаж курения от 5 до 10 лет был у 26,7 % (ДИ: 11,8–48,1 %), от 11 до 20 лет – у 13,3 % (ДИ: 4,3–31,9 %), от 21 до 40 лет – у 40,0 % (ДИ: 21,3–61,6 %), от 41 до 50 лет – у 20,0 % (ДИ: 7,8–40,5 %). Доля женщин с ВПЧ-положительным раком головы и шеи не зависела от их стажа курения и составила 33,3 % (ДИ: 9,4–70,8 %) в каждой группе.

По количеству выкуриваемых сигарет в день пациенты-мужчины распределились следующим образом: от 5 до 10 сигарет – у 26,7 % (ДИ: 11,8–48,1 %), от 11 до 20 – у 60,0 % (ДИ: 38,4–78,7 %), более 20 – у 13,3 % (ДИ: 4,3–31,9 %). Среди пациентов-женщин число сигарет, выкуриваемых в день, составило от 5 до 10 – у 66,7 % (ДИ: 29,2–90,6 %), от 11 до 20 – у 33,3 % (ДИ: 9,4–70,8 %).

**Пассивное курение.** Анализ результатов сравнения пассивного курения с данными контрольной группы свидетельствует об отсутствии статистической значимости связи между этим фактором риска и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи:  $OR = 1,95$  (ДИ: 0,95–4,03).

Среди пациентов основной группы с данной патологией воздействию пассивного курения подвергались 85,7 % (ДИ: 66,1–95,3 %) мужчин и 14,3 % (ДИ: 4,7–33,9 %) женщин. Длительность воздействия пассивного курения среди мужчин была от 5 до 20 лет – у 58,3 % (ДИ: 34,9–78,9 %), от 21 до 35 лет – у 16,7 % (ДИ: 5,5–38,5 %) и от 36 до 45 лет – у 25,0 % (ДИ: 9,9–48,4 %). Все заболевшие ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи женщины подвергались воздействию пассивного курения в течение от 5 до 20 лет.

**Курение кальяна.** Исследование показало, что зависимость между курением кальяна и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой:  $OR = 3,06$  (ДИ: 1,06–8,80).

Доля мужчин, курящих кальян и заболевших таким видом рака, составила 14,0 % (ДИ: 6,8–25,1 %), а доля женщин – 5,3 % (ДИ: 1,3–17,6 %).

**Употребление алкоголя.** Результаты сравнения частоты употребления алкоголя пациентами с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи и участниками контрольной группы свидетельствуют об отсутствии достоверной статистической значимости связи между этим фактором риска и развитием онкозаболевания:  $OR = 1,85$  (ДИ: 0,86–3,97).

Среди онкологических пациентов основной группы доля умеренно потребляющих алкоголь составляет 33,3 % (ДИ: 17,3–53,5 %). Рискованное потребление алкоголя зафиксировано у 55,6 % (ДИ: 35,7–74,0 %) заболевших ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи, а «тяжелое» потребление алкоголя – у 11,1 % (ДИ: 3,6–27,3 %).

Пациенты с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи чаще всего предпочитали некрепленое вино (сухое, шампанское – крепость до 12 %), на долю которого приходится 38,7 % (ДИ: 24,5–54,6 %). Крепкие спиртные напитки (водку, коньяк, самогон) выбирали 32,3 % (ДИ: 19,2–48,0 %) участников исследования, а пиво – 29,0 % (ДИ: 16,7–44,6 %).

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в анализ

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Количество участников, абс.	295	200
Пол:		
– мужчины	192	61
– женщины	103	139
Средний возраст, лет	58,4	58,4
Обследовано на ВПЧ, абс.	100	21
Результат тестирования, %:		
– положительный	62,0 (ДИ: 52,8–70,6)	0
– отрицательный	38,0 (ДИ: 29,4–47,2)	100



Таблица 2

Влияние потенциальных факторов риска (ФР) на возникновение ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи (РГШ) и доля пациентов основной группы с ВПЧ-ассоциированным РГШ, имеющих потенциальный ФР в анамнезе

Фактор риска	Отношение шансов (95 % ДИ)	Доля пациентов с ВПЧ-ассоциированным РГШ и ФР, %
Курение табака	2,07 (1,07–4,02)	29,0
Пассивное курение	1,95 (0,95–4,03)	22,6
Курение кальяна	3,06 (1,06–8,80)	11,3
Употребление алкоголя	1,85 (0,86–3,97)	19,3
Тонзилэктомия	0,63 (0,18–2,24)	4,8
Наличие стоматологического протеза	7,32 (2,77–19,31)	20,9
Наследственность	7,38 (3,07–17,76)	25,8
«Плохой» стоматологический статус	33,54 (15,01–74,95)	66,1
Положительный ВПЧ-статус в анамнезе	7,31 (2,77–19,31)	20,9
Более пяти половых партнеров	4,95 (2,47–9,93)	35,5

**Тонзилэктомия.** Результаты сравнения анамнеза жизни участников основной и контрольной групп свидетельствуют об отсутствии статистической значимости связи между проведением тонзилэктомии и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи:  $OR = 0,63$  (ДИ: 0,18–2,24).

Пациенты с таким видом рака ранее делали тонзилэктомию в 4,8 % (ДИ: 1,8–11,2 %) случаев и не прибегали к хирургическому вмешательству – в 95,2 % (ДИ: 88,8–98,2 %) случаев.

**Наличие стоматологического протеза.** Исследование показало, что зависимость между наличием стоматологического протеза и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой:  $OR = 7,32$  (ДИ: 2,77–19,31).

Доля пациентов с данной патологией, имеющих стоматологический протез, составляет 21,0 % (ДИ: 12,9–31,4 %), а без стоматологического протеза – 79,0 % (ДИ: 68,6–87,1 %).

**Наследственность.** Исследование показало, что зависимость между отягощенной наследственностью и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой:  $OR = 7,38$  (ДИ: 3,1–17,8).

Заболевшие участники опроса имеют отягощенную наследственность в 25,8 % (ДИ: 16,9–36,7 %) случаев, а доля пациентов с неотягощенной наследственностью – 74,2 % (ДИ: 63,3–83,1 %).

**Стоматологический статус.** Исследование показало, что зависимость между «плохим» стоматологическим статусом и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой:  $OR = 33,5$  (ДИ: 15,0–17,8).

На долю пациентов основной группы, оценивающих состояние своих зубов и десен как «хорошее», приходится 16,3 % (ДИ: 12,5–20,6 %). Среди них заболеваемость ВПЧ-положительным раком головы и шеи составила 6,3 % (ДИ: 2,3–14,3 %). Оценили состояние своих зубов и десен как «удовлетворительное» 35,3 % (ДИ: 30,1–40,7 %) пациентов, среди которых 17,3 % (ДИ: 11,4–24,9 %) онкобольных.

«Плохое» состояние полости рта отметили у себя 47,8 % (ДИ: 42,3–53,3 %) участников опроса, среди которых 19,9 % (ДИ: 14,2–26,6 %) – с ВПЧ-положительным раком головы и шеи; 0,7 % (ДИ: 0,2–1,9 %) пациентов основной группы не смогли оценить свой стоматологический статус.

**ВПЧ-статус в анамнезе.** Исследование показало, что зависимость между наличием ВПЧ-статуса в анамнезе и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой:  $OR = 7,3$  (ДИ: 2,8–19,3).

15,9 % (ДИ: 12,2–20,2 %) пациентов основной группы сообщили о наличии в анамнезе вирусных бородавок различной локализации, из них у 27,7 % (ДИ: 17,3–40,3 %) была диагностирована онкология.

**Количество половых партнеров на протяжении жизни.** Исследование показало, что зависимость между наличием пяти половых партнеров и более на протяжении жизни и развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является статистически значимой:  $OR = 4,95$  (ДИ: 2,47–9,93).

О наличии одного постоянного полового партнера на протяжении жизни сообщили 13,6 % (ДИ: 10,2–17,6 %) опрошенных, из них 30,0 % (ДИ: 18,6–43,9 %) составили пациенты с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи. 2–4 половых партнеров в течение жизни указали 56,6 % (ДИ: 51,1–62,0 %) участников основной группы, из которых онкобольными являются 16,8 % (ДИ: 11,9–22,6 %). Пять половых партнеров и более назвали 29,8 % (ДИ: 25,0–35,1 %) пациентов, из которых 25,0 % (ДИ: 17,3–34,1 %) с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи.

Среди лиц, имевших пяти половых партнеров и более на протяжении жизни, о практике орального секса сообщили 12,5 % (ДИ: 7,2–19,9 %). При этом доля пациентов с ВПЧ-положительным раком головы и шеи составила 36,4 % (ДИ: 16,7–61,0 %).

В табл. 2 представлены сводные данные о влиянии потенциальных факторов риска на возникновение онкозаболевания в основной группе, а также доля

пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи, имеющих фактор риска в анамнезе.

Согласно литературным данным, ВПЧ является причиной до 44 % случаев рака полости рта, до 86 % – рака ротоглотки, до 36 % – рака гортани. Столь большой разброс данных (от нуля до указанных значений) может быть объяснен демографическими особенностями популяции и разными методами как обнаружения, так и экстраполяции [18]. В одном из недавних исследований установлено, что ВПЧ 16-го типа является наиболее часто выявляемым генотипом среди ВПЧ-положительных случаев (75,2 %) в зависимости от локализации рака. Так 83,0 % ВПЧ 16-го типа обнаруживалось в ротоглотке, 68,8 % – в полости рта и 50,8 % – в гортани [19].

Курение табака International Agency for Research on Cancer (IARC) относит к достоверному фактору риска развития рака [2]. Риск возникновения рака носоглотки на 59 % выше среди курильщиков [20]. Исследование показало, что курение табака имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода (развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи). Так, шансы обнаружить данную патологию в основной группе в два раза больше, по сравнению с контрольной. Курение кальяна имеет прямую связь с развитием ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи. Его появление в три раза вероятнее у участников основной группы, чем в контрольной.

Риск возникновения рака головы и шеи как минимум на 60 % выше у людей, которые теряют более шести зубов, то есть риск растет с увеличением количества потерянных зубов [21]. Развитие рака полости рта на 42 % вероятнее у людей, которые носят зубные протезы, по сравнению с теми, кто их не носит, и в четыре раза выше у людей с неподходящими протезами [22]. Связь между состоянием полости рта и риском возникновения ВПЧ-положительного рака головы и шеи на сегодняшний день мало изучена. М. Tezal et al. [23] обнаружили повышение риска ВПЧ-положительного статуса по сравнению с ВПЧ-отрицательным:  $OR = 2,61$  (ДИ: 1,58–4,30). Исследование показало, что наличие стоматологического протеза имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода. Шансы развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в основной группе больше в семь раз, по сравнению с данными контрольной группы. А шансы развития данной патологии в основной группе с «плохим» стоматологическим статусом выше в 33 раза, по сравнению с соответствующими данными контрольной группы.

В результате проведенного исследования установлено, что наличие онкологических заболеваний среди близких родственников пациента имеет прямую связь с вероятностью развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи. Так, шансы развития данного ЗНО в основной группе с наличием наслед-

ственного фактора в семь раз больше, чем в контрольной.

Вероятным подтверждением связи между ВПЧ-ассоциированными ЗНО и другими ВПЧ-ассоциированными состояниями может являться наличие ВПЧ-инфекции в анамнезе у больных раком головы и шеи. В результате проведенного исследования установлено, что шансы развития такого вида рака в основной группе с положительным ВПЧ-статусом больше в семь раз, по сравнению с соответствующими данными в контрольной группе. То есть положительный ВПЧ-статус имеет прямую связь с вероятностью развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Риск развития рака ротоглотки, миндалин и основания языка выше среди людей с большим количеством сексуальных партнеров, практикующих ораль- ный секс, а также среди людей, начавших половую жизнь в более раннем возрасте, и у мужчин, которые когда-либо имели половые контакты с мужчинами, что подтверждает половой путь передачи ВПЧ [24]. Проведенное исследование показало, что наличие пяти половых партнеров и более на протяжении жизни имеет прямую связь с вероятностью наступления ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи. Шансы развития данной патологии в основной группе больше в пять раз, по сравнению с контрольной. Поскольку ВПЧ легко передается через кожу и слизистые оболочки, оральный секс рассматривается как потенциальный путь его передачи из аногенитальной области в полость рта [25].

Предполагается, что рост заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи частично объясняется снижением частоты тонзилэктомий за последние 50 лет [26]. Количество тонзилэктомий, выполненных детям младше 15 лет, снизилось с 970 тысяч (1965) до 289 тысяч (2010) [27].

Доступные эффективные способы профилактики ВПЧ-инфекции (вакцинация и скрининг) на сегодняшний день в полной мере не внедрены в систему оказания медицинской помощи в России [28]. Профилактические мероприятия в отношении ВПЧ-инфекции играют важную роль в снижении заболеваемости ассоциированными ЗНО головы и шеи [29]. Вакцинация против ВПЧ является возможным и перспективным способом предотвращения развития данной патологии. Профилактические мероприятия для предотвращения передачи папилломавирусной инфекции должны быть направлены на изменение сексуального поведения (раннего начала половой жизни, количества сексуальных партнеров, практикующих оральный секс) путем санитарно-просветительской работы среди населения. Сегодня перед системой здравоохранения стоит задача внедрить первичную профилактику ВПЧ-инфекции в практику, сделав вакцинацию доступной для широких слоев населения. Вакцинация против наиболее распространенных

типов ВПЧ высокого онкогенного риска и программа полового воспитания населения должны в конечном итоге снизить или стабилизировать заболеваемость ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи, но это снижение может занять десятилетия [29].

**Выводы.** Таким образом, результаты анализа клинико-эпидемиологических характеристик пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи могут быть использованы в дальнейшей разработке направлений оптимизации систем эпидемиологического надзора и профилактики папилломавирусной инфекции. В качестве факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи продемонстрирована роль курения табака, курения кальяна, наличия стоматологического протеза, отягощенной наследственности, «плохого» сто-

матологического статуса, положительного ВПЧ-статуса в анамнезе, а также наличия пяти половых партнеров и более на протяжении жизни. Требуется более детальное изучение влияния оральных половых контактов и количества половых партнеров, практикующих оральный секс, на возникновение онкологического заболевания. Результаты проведенного исследования убеждают в необходимости проведения профилактических мероприятий в отношении выявленных факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

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

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

### Список литературы

1. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, C. Mathers, D.M. Parkin, M. Piñeros, A. Znaor, F. Bray // *Int. J. Cancer*. – 2019. – Vol. 144, № 8. – P. 1941–1953. DOI: 10.1002/ijc.31937
2. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans [Электронный ресурс] // IARC Monographs. – WHO, International Agency for Research on Cancer, 2021. – Vol. 1–122. – URL: [https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications\\_by\\_cancer\\_site.pdf](https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf) (дата обращения: 18.07.2021).
3. Vaccine in National Immunization Programme. Update [Электронный ресурс] // WHO, IVB. – 2020. – URL: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx) (дата обращения: 13.07.2021).
4. Global status report on alcohol and health 2018. – Geneva: WHO, 2018. – 450 p.
5. Testino G. The burden of cancer attributable to alcohol consumption // *Maedica (Bucur)*. – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. 313–320.
6. Low prevalence of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in the northwest region of the Philippines / P.M. Albano, D. Holzinger, C. Salvador, J. Orosa 3rd, S. Racelis, M. Leano, D. Sanchez Jr., L.M. Angeles [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0172240. DOI: 10.1371/journal.pone.0172240
7. The association between human papillomavirus infection and head and neck cancer / S.C.-S. Tsai, J.-Y. Huang, C. Lin, Y.-P. Liaw, F.C.-F. Lin // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 7. – P. e14436. DOI: 10.1097/md.00000000000014436
8. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial / C. Fakhry, W.H. Westra, S. Li, A. Cmelak, J.A. Ridge, H. Pinto, A. Forastiere, M.L. Gillison // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100, № 4. – P. 261–269. DOI: 10.1093/jnci/djn011
9. Morshed K. Association between human papillomavirus infection and laryngeal squamous cell carcinoma // *J. Med. Virol.* – 2010. – Vol. 82, № 6. – P. 1017–1023. DOI: 10.1002/jmv.21749
10. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study / M. Mourad, T. Jetmore, A.A. Jategaonkar, S. Moubayed, E. Moshier, M.L. Urken // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2017. – Vol. 75, № 12. – P. 2562–2572. DOI: 10.1016/j.joms.2017.05.008
11. Influence of human papillomavirus on the clinical presentation of oropharyngeal carcinoma in the United States / M.H. Stenmark, D. Shumway, C. Guo, J. Vainshtein, M. Mierzwa, R. Jagsi, J.J. Griggs, M. Banerjee // *Laryngoscope*. – 2017. – Vol. 127, № 10. – P. 2270–2278. DOI: 10.1002/lary.26566
12. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer / G. D'Souza, H.H. Zhang, W.D. D'Souza, R.R. Meyer, M.L. Gillison // *Oral Oncol.* – 2010. – Vol. 46, № 2. – P. 100–104. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.004
13. Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009–2010 / M.L. Gillison, T. Broutian, R.K.L. Pickard, Z. Tong, W. Xiao, L. Kahle, B.I. Graubard, A.K. Chaturvedi // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307, № 7. – P. 693–703. DOI: 10.1001/jama.2012.101
14. Alcohol and cancer in the WHO European Region. A call for more proactive prevention [Электронный ресурс]. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2020. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336595/WHO-EURO-2020-1435-41185-56004-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 19.07.2021).
15. Alcohol and cancer risks: a guide for health professionals [Электронный ресурс]. – Edinburgh: Scottish Health Action on Alcohol Problems (SHAAP), 2019. – URL: [https://shaap.org.uk/images/cancerdoc/Alcohol\\_and\\_Cancer\\_Guide.pdf](https://shaap.org.uk/images/cancerdoc/Alcohol_and_Cancer_Guide.pdf) (дата обращения: 19.07.2021).
16. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence [Электронный ресурс]. – London: European Medicines Agency (EMA), 2010. – URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence_en.pdf) (дата обращения: 21.07.2021).
17. Oral health surveys: basic methods – 5th ed. – Geneva: WHO, 2013. – 125 p.
18. Human papillomavirus infection in patients with laryngeal carcinoma / O. Onerci Celebi, E. Sener, S. Hosal, M. Cengiz, I. Gullu, G. Guler Tezel // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 1005. DOI: 10.1186/s12885-018-4890-8

19. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients / X. Castellsagué, L. Alemany, M. Quer, G. Halc, B. Quirós, S. Tous, O. Clavero, L. Alòs [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2016. – Vol. 108, № 6. – P. djv403. DOI: 10.1093/jnci/djv403
20. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies / M. Long, Z. Fu, P. Li, Z. Nie // BMJ Open. – 2017. – Vol. 7, № 10. – P. e016582. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016582
21. Tooth loss and head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies / X.-T. Zeng, W. Luo, W. Huang, Q. Wang, Y. Guo, W.-D. Leng // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e79074. DOI: 10.1371/journal.pone.0079074
22. Manoharan S., Nagaraja V., Eslick G.D. Ill-fitting dentures and oral cancer: a meta-analysis // Oral Oncol. – 2014. – Vol. 50, № 11. – P. 1058–1061. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.002
23. Local inflammation and human papillomavirus status of head and neck cancers / M. Tezal, F.A. Scannapieco, J. Wactawski-Wende, A. Hyland, J.R. Marshall, N.R. Rigual, D.L. Stoler // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2012. – Vol. 138, № 7. – P. 669–675. DOI: 10.1001/archoto.2012.873
24. Pedlow C.T., Carey M.P. Developmentally-appropriate sexual risk reduction interventions for adolescents: rationale, review of interventions, and recommendations for research and practice // Ann. Behav. Med. – 2004. – Vol. 27, № 3. – P. 172–184. DOI: 10.1207/s15324796abm2703\_5
25. Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014 / K. Sonawane, R. Suk, E.Y. Chiao, J. Chhatwal, P. Qiu, T. Wilkin, A.G. Nyitray, A.G. Sikora, A.A. Deshmukh // Ann. Intern. Med. – 2017. – Vol. 167, № 10. – P. 714–724. DOI: 10.7326/M17-1363
26. Boss E.F., Marsteller J.A., Simon A.E. Outpatient tonsillectomy in children: demographic and geographic variation in the United States, 2006 // J. Pediatr. – 2012. – Vol. 160, № 5. – P. 814–819. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.11.041
27. Surgical operations in short-stay hospitals for discharged patients. United States – 1965 // Vital Health Stat. 13. – 1971. – № 7. – P. 1–30.
28. Дьяков И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадριвалентной вакцины // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 103–108. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-103-108
29. Хрянин А.А., Решетников О.В., Коломиец Л.А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 5. – С. 49–55.

*Белякова Е.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы риска ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в России: результаты выборочного исследования // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 72–80. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.07*

UDC 616-036.22

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.07.eng



Research article

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE AND RISK FACTORS CAUSING HPV-ASSOCIATED HEAD AND NECK CANCER IN RUSSIA: RESULTS OF A SELECTED STUDY

**E.N. Belyakova**

I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University, bldg. 2, 8 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

*Incidence of all malignant neoplasms of head and neck has been growing all over the world. Over the last two decades more knowledge has been accumulated on the matter since human papillomavirus (HPV) was introduced into etiology of head and neck cancer. According to expert estimates annually there are approximately 52,000 new cases of head and neck cancer that are associated with human papillomavirus, including 30 % of oropharyngeal cancer, 2.1 % of oral cavity cancer and 2.3 % of laryngeal cancer.*

© Belyakova E.N., 2022

**Ekaterina N. Belyakova** – postgraduate student at the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of F.F. Erisman's Institute of Public Health (e-mail: belyakova\_e\_n@student.sechenov.ru; tel.: +7 (977) 642-65-14; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0210-1668>).

Our research goal was to determine basic clinical and epidemiological peculiarities of HPV-associated head and neck cancer. We accomplished a retrospective study based on analyzing patients' clinical case reports. As a result we revealed that patients with oral cavity cancer and oropharyngeal cancer most frequently tended to have HPV 16, 75.7 % cases (56.7–89.1 %); it was detected in 25 % cases (4.7–63.2 %) among patients with laryngeal cancer. We showed contributions made by tobacco smoking OR = 2.07 (1.07–4.02), hookah smoking OR = 3.06 (1.06–8.80), having a dental prosthesis OR = 7.32 (2.77–19.31), heredity OR = 7.38 (3.07–17.76), “bad” oral health status OR = 33.54 (15.01–74.95), positive HPV-status in case history OR = 7.31 (2.77–19.31), having 5 or more sexual partners during lifetime OR = 4.95 (2.47–9.93) as major risk factors of developing HPV-associated head and neck cancer.

Prevention of HPV plays an important role in reducing the incidence of head and neck cancer. Our research results confirm the necessity to accomplish prevention activities with respect to detected risk factors causing HPV-associated head and neck cancer aiming to reduce growing incidence with the disease.

**Key words:** human papillomavirus, head and neck cancer, risk factors, prevention, vaccine prevention, epidemiology, oncology, malignant neoplasms.

## References

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer*, 2019, vol. 144, no. 8, pp. 1941–1953. DOI: 10.1002/ijc.31937
2. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans. *IARC Monographs*, WHO, 2021, vol. 1–122. Available at: [https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications\\_by\\_cancer\\_site.pdf](https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf) (18.07.2021).
3. Vaccine in National Immunization Programme. Update. *WHO, IVB*, 2020. Available at: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx) (13.07.2021).
4. Global status report on alcohol and health 2018. *WHO*, Geneva, 2018, 450 p.
5. Testino G. The burden of cancer attributable to alcohol consumption. *Maedica (Bucur)*, 2011, vol. 6, no. 4, pp. 313–320.
6. Albano P.M., Holzinger D., Salvador C., Orosa J. 3rd, Racelis S., Leaño M., Sanchez D. Jr., Angeles L.M. [et al.]. Low prevalence of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in the northwest region of the Philippines. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 2, pp. e0172240. DOI: 10.1371/journal.pone.0172240
7. Tsai S.C.-S., Huang J.-Y., Lin C., Liaw Y.-P., Lin F.C.-F. The association between human papillomavirus infection and head and neck cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2019, vol. 98, no. 7, pp. e14436. DOI: 10.1097/md.00000000000014436
8. Fakhry C., Westra W.H., Li S., Cmelak A., Ridge J.A., Pinto H., Forastiere A., Gillison M.L. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2008, vol. 100, no. 4, pp. 261–269. DOI: 10.1093/jnci/djn011
9. Morshed K. Association between human papillomavirus infection and laryngeal squamous cell carcinoma. *J. Med. Virol.*, 2010, vol. 82, no. 6, pp. 1017–1023. DOI: 10.1002/jmv.21749
10. Mourad M., Jetmore T., Jategaonkar A.A., Moubayed S., Moshier E., Urken M.L. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2017, vol. 75, no. 12, pp. 2562–2572. DOI: 10.1016/j.joms.2017.05.008
11. Stenmark M.H., Shumway D., Guo C., Vainshtein J., Mierzwa M., Jaggi R., Griggs J.J., Banerjee M. Influence of human papillomavirus on the clinical presentation of oropharyngeal carcinoma in the United States. *Laryngoscope*, 2017, vol. 127, no. 10, pp. 2270–2278. DOI: 10.1002/lary.26566
12. D'Souza G., Zhang H.H., D'Souza W.D., Meyer R.R., Gillison M.L. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer. *Oral Oncol.*, 2010, vol. 46, no. 2, pp. 100–104. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.11.004
13. Gillison M.L., Broutian T., Pickard R.K.L., Tong Z., Xiao W., Kahle L., Graubard B.I., Chaturvedi A.K. Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009–2010. *JAMA*, 2012, vol. 307, no. 7, pp. 693–703. DOI: 10.1001/jama.2012.101
14. Alcohol and cancer in the WHO European Region. A call for more proactive prevention. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336595/WHO-EURO-2020-1435-41185-56004-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (19.07.2021).
15. Alcohol and cancer risks: a guide for health professionals. Edinburgh, Scottish Health Action on Alcohol Problems (SHAAP), 2019. Available at: [https://shaap.org.uk/images/cancerdoc/Alcohol\\_and\\_Cancer\\_Guide.pdf](https://shaap.org.uk/images/cancerdoc/Alcohol_and_Cancer_Guide.pdf) (19.07.2021).
16. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. London, European Medicines Agency (EMA), 2010. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence_en.pdf) (21.07.2021).
17. Oral health surveys: basic methods – 5th ed. Geneva, WHO, 2013, 125 p.
18. Onerci Celebi O., Sener E., Hosal S., Cengiz M., Gullu I., Guler Tezel G. Human papillomavirus infection in patients with laryngeal carcinoma. *BMC Cancer*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 1005. DOI: 10.1186/s12885-018-4890-8
19. Castellsagué X., Alemany L., Quer M., Halc G., Quirós B., Tous S., Clavero O., Alòs L. [et al.]. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2016, vol. 108, no. 6, pp. djv403. DOI: 10.1093/jnci/djv403

20. Long M., Fu Z., Li P., Nie Z. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *BMJ Open*, 2017, vol. 7, no. 10, pp. e016582. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016582
21. Zeng X.-T., Luo W., Huang W., Wang Q., Guo Y., Leng W.-D. Tooth loss and head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 11, pp. e79074. DOI: 10.1371/journal.pone.0079074
22. Manoharan S., Nagaraja V., Eslick G.D. Ill-fitting dentures and oral cancer: a meta-analysis. *Oral Oncol.*, 2014, vol. 50, no. 11, pp. 1058–1061. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.002
23. Tezal M., Scannapieco F.A., Wactawski-Wende J., Hyland A., Marshall J.R., Rigual N.R., Stoler D.L. Local inflammation and human papillomavirus status of head and neck cancers. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2012, vol. 138, no. 7, pp. 669–675. DOI: 10.1001/archoto.2012.873
24. Pedlow C.T., Carey M.P. Developmentally-appropriate sexual risk reduction interventions for adolescents: rationale, review of interventions, and recommendations for research and practice. *Ann. Behav. Med.*, 2004, vol. 27, no. 3, pp. 172–184. DOI: 10.1207/s15324796abm2703\_5
25. Sonawane K., Suk R., Chiao E.Y., Chhatwal J., Qiu P., Wilkin T., Nyitray A.G., Sikora A.G., Deshmukh A.A. Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann. Intern. Med.*, 2017, vol. 167, no. 10, pp. 714–724. DOI: 10.7326/M17-1363
26. Boss E.F., Marsteller J.A., Simon A.E. Outpatient tonsillectomy in children: demographic and geographic variation in the United States, 2006. *J. Pediatr.*, 2012, vol. 160, no. 5, pp. 814–819. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.11.041
27. Surgical operations in short-stay hospitals for discharged patients. United States – 1965. *Vital Health Stat. 13*, 1971, no. 7, pp. 1–30.
28. Dyakov I.A. Pharmacoeconomic efficiency of quadrivalent vaccine to prevent HPV-associated diseases. *Meditinskii sovet*, 2016, no. 19, pp. 103–108. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-103-108 (in Russian).
29. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V., Kolomiets L.A. New horizons for the prevention of the papilloma viral infection. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2009, no. 5, pp. 49–55 (in Russian).

*Belyakova E.N. Clinical and epidemiological profile and risk factors causing hpv-associated head and neck cancer in Russia: results of a selected study. Health Risk Analysis, 2022, no. 1, pp. 72–80. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.07.eng*

Получена: 10.08.2021

Одобрена: 18.01.2022

Принята к публикации: 13.03.2022



Научный обзор

**К ПРОБЛЕМЕ МИНИМИЗАЦИИ ИНФЕКЦИОННЫХ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ (ПО МАТЕРИАЛАМ ФОКУС-ГРУППЫ)****А.Ю. Ягодина, И.А. Серова, Ю.Н. Маслов, С.В. Коротин**Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614990,  
г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

*Представлены практики снижения инфекционных рисков здоровью пожилых в многопрофильных стационарах. Выявлена необходимость создания медицинских информационных центров, единых референс-центров для проведения ПЦР-диагностики, секвенирования, плазмидного анализа, MALDI-TOF-исследования, а также поддержки и развития бактериологической службы и гигиенического обслуживания в лечебно-профилактических организациях. Обзор литературы фиксирует теоретически решенные проблемы минимизации инфекционных рисков в домах престарелых и перспективные подходы к обеспечению инфекционной безопасности на дому. С целью имплементации теории в практику минимизации инфекционных рисков здоровью пожилых людей в Пермском крае в парадигме «стареть на месте» была проведена фокус-группа (20.05.2021) на базе ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ. Социологическая экспликация позволила зафиксировать региональную повестку снижения инфекционных рисков здоровью пожилых по трем направлениям: посредством улучшения условий проживания, совершенствования ухода за пожилыми на дому, активизации жизни пожилого населения как способа поддержания иммунитета.*

*Участники дискуссии были единодушны как в оценке первостепенной роли укрепления иммунитета пожилых в качестве средства минимизации инфекционных рисков здоровью, так и в очевидности отсутствия медикаментозного решения проблемы. Реализацию общепринятых рекомендаций по укреплению иммунитета пожилых эксперты считают фундаментальной для снижения инфекционных рисков. Следует обратить внимание на наличие у части населения ненадлежащего жилища и необходимость его реновации под нужды пожилого человека, на благоустройство города с учетом привычек и потребностей людей старшего поколения (им надо вернуть часть территории придомового пространства для коммуникации, настольных игр, силовых физических упражнений), на финансирование программы «домашнего стационара», на возможность оперативно минимизировать инфекционные риски средствами телемедицины, которая позволяет выявлять настораживающие симптомы, характерные для инфекционных заболеваний (температура, жалобы на кашель, насморк, боли в поясничной области, снижение диуреза и т.д.).*

**Ключевые слова:** социология медицины, инфекционные риски, инфекционная безопасность, стереотипы оказания медицинской помощи, пожилые пациенты, пути передачи внутрибольничной инфекции, вакцинация, иммунитет.

Сегодня ни у кого не вызывают сомнения приоритетность и значимость проблем, связанных с вирусной и бактериальной инфекциями, частота которых возрастает из года в год. Пожилые люди являются группой высокого инфекционного риска. Неблагоприятное для здоровья сочетание инфекции и пожилого возраста имеет некоторые особенности.

Во-первых, нетипичная клиника, а именно афебрильное течение, смазанность симптомов на фоне сопутствующих заболеваний, как результат –

поздняя диагностика и неправильное лечение. Инфекции у пожилых людей, как правило, не основное, а сопутствующее заболевание, которое при отсутствии лечения становится основным и может привести к летальному исходу.

Во-вторых, пожилые люди – это когорта населения, у которой чаще развивается сепсис. Согласно проведенным исследованиям, уровень летальности у пожилых пациентов после бактериемии составляет 49 % в течение последующих трех лет [1, 2]. К отда-

© Ягодина А.Ю., Серова И.А., Маслов Ю.Н., Коротин С.В., 2022

**Ягодина Анна Юрьевна** – кандидат медицинских наук, врач-инфекционист, доцент кафедры философии (e-mail: annayagodina@rambler.ru; тел.: 8 (342) 236-41-60; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6498-9346>).

**Серова Ирина Анатольевна** – доктор философских наук, профессор, профессор кафедры философии (e-mail: irinaserova55@mail.ru; тел.: 8 (342) 281-74-81; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6896-0505>).

**Маслов Юрий Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры микробиологии и вирусологии (e-mail: maslov\_1@mail.ru; тел.: 8 (342) 212-04-04)

**Коротин Сергей Валерьевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний (e-mail: korotich73@mail.ru; тел.: 8 (342) 212-21-13).

ленным последствиям сепсиса относятся: метастатические фокусы инфекции (рецидивирующий характер сепсиса); носительство высокопатогенных штаммов, возбудителей грибковых инвазий; антибиотикоассоциированная диарея. Перенесенная бактериemia влияет на качество жизни и когнитивные функции в будущем. Исследователи обобщили информацию, касающуюся 637 867 пожилых пациентов (старше 65 лет), их функциональные и когнитивные возможности после сепсиса в течение трех последующих лет: 476 311 имели функциональные нарушения, 106 311 – когнитивные [3].

В-третьих, коморбидность пожилых пациентов создает благоприятные условия для активации инфекционных процессов. Легкая или даже бессимптомная инфекция у пожилого человека способна привести к тяжелым осложнениям: пневмококковая инфекция может присоединиться к вирусной пневмонии, а также вызвать отит, менингит и сепсис [4]. Выявлено, что бактериальные кишечные инфекции, сальмонеллез и шигеллез у лиц старше 60 лет имеют клинические отличия и протекают тяжелее, чем у пациентов 20–40 лет [5].

В-четвертых, в условиях пандемии инфекционные риски здоровью кратно возрастают, так как COVID-19 – непосредственная причина смертности пожилых людей. По данным ВОЗ в Европе половина летальных исходов, связанных с COVID-19, возникла в домах престарелых [6]. 89 % смертей от COVID-19 в Великобритании приходится на возрастную группу старше 65 лет [7]. Анализ вспышек новой коронавирусной инфекции в четырех домах для престарелых Великобритании, где проживали 394 человека, показал, что 26 % пожилых людей умерли в течение двух месяцев с начала вспышки [8]. Однако, по данным CDC, в США в декабре 2021 г. полная вакцинация в группе 65+ позволила в 17 раз снизить риск госпитализации, а вакцинация дополнительной дозой или бустером дала снижение в 50 раз – по сравнению с группой невакцинированных [9].

В-пятых, иммунитет, в частности активность Т-клеток, с возрастом снижается. Такие изменения означают, что на склоне лет снижается способность реагировать на новые инфекции и вакцины. Это явление называют старением иммунной системы [10].

В нашем исследовании риск рассматривали не как результат опасностей, которые возникают из-за непосредственного присутствия человека в группе, а как соприкосновение с опасностью, сочетание факторов, которые ее увеличивают или уменьшают. «То есть предотвращение риска – это наблюдение не за индивидом, а за вероятным возникновением болезней, аномалий, девиантного поведения с целью их минимизации и, наоборот, максимизации здорового поведения» [11]. Другими словами, ты в зоне риска не из-за того, кем ты являешься, а из-за того, что ты делаешь, причем некоторые практики могут быть смертельными. Заметим, что развитие пандемии напрямую зависит от поведения людей.

Степень разработанности проблемы минимизации инфекционных рисков здоровью пожилых людей исследована в литературе в основном с позиций причин и течения внутрибольничных инфекций (ВБИ) в связи с маршрутизацией пожилых пациентов, гигиеной, динамикой инфекций под влиянием роста числа пожилых пациентов и т.п.

Маршрутизация пожилых пациентов регулируется законодательными актами международного<sup>1</sup>, федерального<sup>2</sup> и регионального<sup>3</sup> уровней. Признавая эффективность документированных рекомендаций, нельзя не заметить проблематичность их реализации из-за сложностей дифференциальной диагностики сепсиса с системными заболеваниями соединительной ткани, инфекционной патологией (менингококковая инфекция, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, туберкулез), лейкозами, онкологическими заболеваниями. Минимизация инфекционных рисков пожилым от ВБИ предполагает признание факта существования таких штаммов практически во всех стационарах.

Оптимальным вариантом решения проблемы ВБИ является внедрение экспресс-диагностики высокопатогенных штаммов (MALDI-TOF масс-спектрометрия, ПЦР-анализ, секвенирование, плазмидный анализ) на базе создания единых референс-центров или развития бактериологической службы в лечебно-профилактических организациях (ЛПО).

Некоторые авторы причиной тяжелого течения инфекций у пожилых считают гиподиагностику. Например, по данным Big et al. [12], пациентам старше 80 лет с бактериемией, вызванной *St. Aureus*, не проводили ЭхоКГ в 45 % случаев. Неназначение

<sup>1</sup> Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / A. Rhodes, L.E. Evans, W. Alhazzani, M.M. Levy, M. Antonelli, R. Ferrer, A. Kumar, J.E. Sevransky [et al.] // Critical Care Medicine. – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 486–552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255

<sup>2</sup> Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия»: приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 января 2016 г. N 38н. (с изменениями на 21 февраля 2020 года) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/420339190> (дата обращения: 18.08.2021).

<sup>3</sup> Об организации медицинской эвакуации больных и пострадавших в Пермском городском округе (с изменениями на 30 июня 2021 года): Приказ Министерства здравоохранения Пермского края от 14.09.2018 № СЭД-34-01-06-786 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/550193670/titles/1A9QHU6> (дата обращения: 18.08.2021).



ЭхоКГ пожилым пациентам приводит к тому, что не ставится диагноз «инфекционный эндокардит», вследствие чего не проводится рациональная антибиотикотерапия [13, 14].

Высокотехнологичные медицинские методики лечения, решая задачи восстановления здоровья и увеличения продолжительности жизни, позволяют осуществлять у пожилых лиц оперативные вмешательства, которые раньше считались невозможными. Однако ряд инволютивных и патологических процессов в организме пожилых людей способен осложнить беспроblemное течение послеоперационного периода. К таким потенциально опасным моментам следует отнести расширение спектра факультативной нормофлоры во всех локусах [15]. Этому способствует снижение выработки факторов местного врожденного (лизоцим, комплемент) и приобретенного (секреторные иммуноглобулины класса А) иммунитета совместно с проводимыми на протяжении жизни курсами антибактериальной терапии. Риск колонизации организма полирезистентной микрофлорой с повышенным патогенным потенциалом растет. Восприимчивость к ней организма пожилого пациента еще больше повышается в больничной атмосфере (в прямой зависимости от срока пребывания в ЛПУ), особенно в послеоперационный период [16]. Доказано, что вероятность развития септического шока выше у пожилых, а острая почечная недостаточность развивается у них в два раза чаще по сравнению с соответствующими данными пациентов среднего возраста [17]. Исследования показывают, что у 51 % пациентов, которые находятся в реанимации, есть подозрение на инфекцию [18]. С возрастом высокий индекс перенесенных воспалительных процессов, их повторность, длительность и тяжесть течения вызывают в организме изменения, направленные на подавление иммунных реакций, что создает благоприятные условия для развития воспалительного поражения легких. Поэтому минимизация продолжительности госпитализации пожилых пациентов полностью оправдана с точки зрения минимизации инфекционных рисков здоровью пожилых.

Наиболее острой проблемой в борьбе с внутрибольничной инфекцией является активное использование катетеров. При неврологических расстройствах, когнитивных нарушениях использование мочевого катетера повышает риск развития инфекций мочевыделительной системы на 3–7 % в день. Выше риск бактериемии при наличии пиелонефрита. Сосудистые катетеры – источник бактериемии в 1–10 % случаев: «Продолжительная по длительности катетеризация повышает риск развития катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей (КАИМП)» [19].

На наш взгляд, обсуждая альтернативные подходы в отношении тактики смены катетеров с точки зрения минимизации инфекционных рисков [20–22], необходимо сделать изначальный акцент на диффе-

ренциальном подходе к двум группам пациентов: требующих почасового учета темпа диуреза и тех, для кого данный подход не является критичным. Подход позволяет избегать излишних, пролонгированных и необоснованных катетеризаций. Не оставляет сомнений необходимость смены катетера в случае нарушения его целостности и работоспособности. Однако основная проблема, с которой при этом необходимо бороться, нарушение правил септики и антисептики: нежелание работать в стерильных перчатках, использование нестерильного глицерина и т.п. Системный обзор причин слабости инфекционного контроля в домах престарелых также выявил дефициты компетенций персонала в вопросах обеспечения инфекционной безопасности и необходимости их устранения [23].

Эффективной для минимизации инфекционных рисков в многопрофильных стационарах признана идея дополнения лечения пожилых пациентов гигиеническими процедурами полости рта, кожи, тела, ног [24]. Иммунная функция кожи снижается у людей пожилого возраста, что сопровождается увеличением частоты бактериальной (стрептококковый и стафилококковый целлюлит) и грибковой (чаще всего кандидозной) инфекций, а также вносит вклад в учащение случаев злокачественных новообразований кожи [25, 26].

Важной составной частью борьбы с инфекциями является профессиональная гигиена полости рта. Минимизации инфекционных рисков здоровью обсуждаются стоматологами в рамках новой дисциплины – геронтостоматологии [27]. Большинство стран раздел гигиены полости рта включает в национальные программы здравоохранения, поскольку показатель распространенности проблем с зубами у пожилых людей варьируется от 42 % в странах с низким уровнем дохода до 29 % в странах с высоким уровнем дохода [28]. Основные проблемы со здоровьем полости рта, такие как сухость во рту и кариес, связаны с уменьшением слюноотделения [29]. С возрастом наблюдается атрофия ацинарной ткани, пролиферация протоковых элементов и некоторые дегенеративные изменения в основных и малых слюнных железах. Соответственно, слюноотделение постепенно уменьшается, на что также может влиять частое использование большого количества лекарственных средств. Для профилактики и лечения сухости полости рта у пожилых людей рекомендованы установка увлажнителей с автоматической регулировкой влажности воздуха, размещение в шаговой доступности емкостей с питьевой водой, исключение из рациона питания острой, соленой, сладкой пищи, газированных напитков и кофе, предпочтение отдается травяным чаям, напиткам на основе ягод клюквы, облепихи и брусники. Эффективно использование жевательной резинки и леденцов с ксилитом и пребиотиками. Занятия по гигиене полости рта в многопрофильном стационаре направлены на формирование навыка правильной чи-

стки зубов и языка, съемных и несъемных конструкций в полости рта, подбор средств индивидуальной гигиены.

Обсуждая вопрос о месте проживания пожилых людей, следует обратить внимание на факт, что в альтернативных формах жилища – домах престарелых, специализированных пансионатах, домах сестринского ухода, социальных домах – хотели бы проживать, по данным международных исследований, включающих нашу страну, лишь 5 % респондентов [30].

Исчерпывающие рекомендации по минимизации инфекционных рисков в домах престарелых даны в национальном руководстве по инфекционному контролю [31]. Длительное пребывание в учреждениях сестринского ухода рассматривается как фактор, предрасполагающий к контаминации резистентными возбудителями. Когортный принцип размещения пациентов с носительством, согласно рекомендациям, позволяет ограничить перекрестную контаминацию. Однако носительство патогенных и условно патогенных бактерий и грибов среди пожилых пациентов распространено настолько широко, что какие-либо принципы размещения в соответствии с носительством того или иного микроорганизма малоэффективны. Любой вариант размещения не будет исключать общения и контактов между разными когортами пациентов. Поэтому важнее не попытки создания барьеров «вокруг» пожилого пациента, а поддержание преграды «внутри» его организма, т.е. поддержание всех составляющих иммунитета.

Очевидно, что значительную часть времени пожилые люди проводят дома. Правительство РФ в 2021 г. анонсировало развитие системы долговременного ухода (СДУ) на профессиональной долгосрочной основе с постоянным источником финансирования: подготовлены дорожные карты по внедрению стационарозамещающих технологий для пожилых людей, идет обучение помощников по уходу (сиделок), в некоторых регионах созданы мобильные межотраслевые бригады, которые помогают пожилым людям с доставкой лекарств или продуктов на дом. В 2007 г. ВОЗ в докладе «Города, подходящие для пожилых людей» сделала акцент на формировании среды, стимулирующей активное старение. Есть исследования, осуществляющие диагностическую оценку степени адаптации городов к пожилым людям [32]. Поддержана идея развития клубов пожилых людей (пенсionеров-фрилансеров), которые, с одной стороны, могут работать над собой, повышая в клубе свою компьютерную грамотность, физическую активность, с другой стороны, имеют возможность оказывать посильную помощь другим людям на коммерческой основе. Целесообразность развития городской инфраструктуры для досуга, трудовой и общественной активности пожилых, важность сохранения социального капитала пожилых (в том числе соседского) обозначены в научной литературе

[33]. Связь между социальной изоляцией и плохим состоянием здоровья установлена в ряде исследований [34, 35], изучены особенности коммуникативной терапии деменции, правила и нормы разговоров с пожилыми людьми [36], выявлено отношение к профилактике старения [37]. Достаточно публикаций, акцентирующих внимание на современных способах развития медицинской помощи пожилым на дому с помощью искусственного интеллекта [38], особенностях иммунопрофилактики пожилых людей [39, 40].

Теоретически обозначенные подходы призваны минимизировать инфекционные риски здоровью пожилых людей на дому. Вопрос в их имплементации в повседневные практики жизни людей старшего поколения на региональном уровне. Пренебрежение к банальным решениям снижает качество жизни людей, потому что номинирование очевидного, жизненно необходимого как банального исключает базисные, репрезентирующие реальность утверждения из общественного дискурса, позволяет не думать о главном (например, перестать разговаривать со стариками и т.д.). Известно, что «дороже всего мы платим за пренебрежение банальностями» (И. Кант).

**Цель исследования** – экспликация управленческих решений для минимизации инфекционных рисков здоровью в жилой среде пожилых людей на региональном уровне. В качестве объекта исследования был выбран Пермский край. Использование методов социологии позволяет получить ответ на вопрос, какие всем известные средства до сих пор не работают на достижение цели увеличения продолжительности жизни в регионе, а также обозначить особенности гигиенической культуры пациентов старшей возрастной группы, являющихся звеньями эпидемического процесса в семьях. «Анализ ролей, которые в процессе принятия решений играют все заинтересованные стороны, требует скорее социологического, чем чисто научного подхода» [41].

**Материалы и методы.** Полученные в ходе фокус-групп экспертные оценки могут быть использованы как при реализации Приказа Министерства здравоохранения РФ от 29 января 2016 г. № 38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия», так и государственных программ Пермского края «Социальная поддержка жителей Пермского края», «Качественное здравоохранение», регионального проекта «Разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения (Пермский край)».

Метод фокус-групп, в отличие от формализованного экспертного опроса или глубинного интервью, позволяет фокусировать внимание на трех ключевых вопросах:

1. Минимизация инфекционных рисков здоровью пожилых посредством улучшения условий проживания в Пермском крае.

2. Актуальные для региона практики совершенствования ухода за пожилыми на дому.

3. Активация жизни пожилого населения как способ поддержания иммунитета.

Принципы формирования фокус-группы: работа мультидисциплинарной командой, персональная вовлеченность в практическую деятельность по обеспечению инфекционной безопасности пожилых людей в регионе. Участие в фокус-группе было добровольным, соблюдено представительство экспертов из всех возрастных групп, из вузовской науки, практического здравоохранения, бизнеса, из разных профессиональных групп: администраторы, врачи различных специальностей, аспиранты, независимые эксперты (микробиолог, философ, бизнесмен, волонтер).

Формирование экспертной группы осуществлялось на основе объективных и субъективных критериев. Объективный подход предусматривал подбор экспертов на основе документальных данных (высшее образование, профессиональный стаж, связанный с предметом обсуждения, ученая степень, звание, должность, число опубликованных работ, участие в международных симпозиумах). Субъективный подход предполагал подбор экспертов на основе их знания деталей, тонкостей и сложностей обеспечения инфекционной безопасности пожилых пациентов.

С целью получения от участников дискуссии информации о восприятии ими результатов практической деятельности по снижению инфекционных рисков для пожилых в Пермском крае был сформирован следующий состав группы, в полной мере соответствующий принципам формирования экспертного регионального пула и критериям «экспертности»:

1) Л.А. – модератор, аспирантка кафедры микробиологии и вирусологии, врач-эпидемиолог;

2) Н.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии, главный внештатный специалист-терапевт Министерства здравоохранения Пермского края;

3) Ю.Н. – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, профессор кафедры микробиологии и вирусологии;

4) К.С. – руководитель социальной службы «Центр помощи населению»;

5) А.Р. – руководитель медицинского направления Пермского регионального отделения Молодежной общероссийской общественной организации «Российские студенческие отряды»;

6) Т.А. – врач дерматовенеролог, кандидат медицинских наук;

7) И.А. – доктор философских наук, профессор;

8) А.Ю. – врач инфекционист-терапевт, кандидат медицинских наук;

9) Н.Е. – аспирант кафедры неврологии и медицинской генетики, врач-невролог;

10) А.В. – аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, врач анестезиолог-реаниматолог;

11) С.В. – директор ООО «Линия улыбки» (стоматологическая практика).

**Результаты и их обсуждение.** Участники дискуссии опирались на центральную идею европейской социальной политики второй половины XX в., согласно которой возможность жить дома рассматривается как основополагающий принцип и ценность для пожилого человека [42]. Жизнь дома позволяет человеку сохранять достоинство, вести привычный образ жизни. Вместе с тем для обеспечения безопасности старения на дому необходима активная социальная политика, концентрирующая внимание всех органов власти на совершенствовании способов ухода, обеспечения максимально комфортного пребывания пожилых людей в привычных домашних условиях, а также признании людей старшего поколения продуктивным субъектом общественной жизни [43].

Проблема организации безопасного жизненного пространства пожилых людей в период пандемии обнаружила новые риски: большое скопление пожилых людей в одном месте приводит к высокой летальности из-за высокого инфекционного риска. Желание людей стареть в своих домах, в своих населенных пунктах, «стареть на месте», в случае болезни дома поправиться быстрее [44] все участники дискуссии оценивали как свидетельство здравого смысла старшего поколения.

Далее дискуссия по теме «Минимизация инфекционных рисков здоровью пожилых посредством улучшения условий проживания» развивалась посредством поиска современных маркеров надлежащего жилища, к которым относится, прежде всего, доступ к базовым коммунальным услугам: безопасной питьевой воде, энергии для приготовления пищи, отоплению, освещению, хранению продуктов питания и утилизации отходов, адекватные санитарные условия [45]. Участники дискуссии обратили внимание на социологический опрос российских пенсионеров, проведенный весной 2020 г., согласно которому из тех, кто проживает в частном секторе, более чем у 30 % нет постоянного доступа к горячей воде и теплоте туалету, также 30 % опрошенных свидетельствовали об отсутствии лифтов, удобств ванных комнат и туалетов [30]. Модератор отметил исследование санитарно-эпидемиологических детерминант роста продолжительности жизни населения в Пермском крае, к которым отнесены обеспечение качественной питьевой водой и повышение безопасности отдельных продуктов питания (мясо, молоко, рыба, хлеб) [46]. Связь перечисленных жилищных и житейских проблем с увеличением инфекционных рисков здоровью очевидна для специалистов. Перспективным административным направлением минимизации рисков в выступлении И.А. была обозначена реновация жилья для пожилых,

предложено широко распространенные субсидии на оплату жилищно-коммунальных услуг дополнить финансированием ремонта и реновации жилого помещения под нужды пожилого человека. Речь идет о расширении дверных проемов, удалении порогов, возможном дополнении ванной комнаты душевой кабиной, обустройстве балконов под солярий, субсидировании расходов на транспорт и связь.

Модератор обратил внимание на нужды одиноких пожилых людей, поскольку они не чувствуют себя в безопасности, испытывают страх падений, внезапных болезней [47]. По мнению Н.Е.: «Установка “тревожной кнопки” – первый шаг навстречу одинокому человеку». В рамках дискуссии Н.А. обратила внимание на системы, относящиеся к так называемому «домашнему стационару», который включает медицину в пространство повседневной жизни человека за счет постоянного мониторингирования состояний либо с помощью носимых устройств искусственного интеллекта, либо на основе консультаций и партнерских отношений с медицинскими работниками (иммунизация, ЛФК, выявление нелеченых заболеваний, усовершенствование схем приема лекарственных средств). А.Ю. заметила, что средства телемедицины в режиме онлайн обнаруживаютстораживающие симптомы, характерные для инфекционных заболеваний (температура, уровень сатурации, жалобы на кашель, насморк, боли в поясничной области, снижение диуреза и т.д.), и позволяют оперативно минимизировать инфекционные риски.

По теме дискуссии «Практики совершенствования ухода за пожилыми на дому» эксперты отметили позитивную тенденцию развития частно-государственного партнерства в решении этой проблемы. Руководитель социальной службы обратил внимание на возможность получить профессиональный уход на дому, обратившись в «Центр помощи населению», возможность по приемлемой цене получить услуги сиделки, перевозки лежачих больных, сопровождения инвалидов-колясочников, консультации по уходу за лежачими больными. «Мы готовы также взять на себя представительство в пенсионном фонде, фонде социального страхования, отделении социального обслуживания, медицинских учреждениях, прохождении медико-социальной экспертизы», – заключил К.С.

По мнению И.А., заявительный принцип обращения в социальные службы является препятствием на пути эффективной реабилитации пожилых пациентов на дому после пребывания на стационарном лечении. Лечебное учреждение должно в обязательном порядке передавать информацию о пациенте, нуждающемся в профессиональном уходе, в отделение социального обслуживания. В Великобритании в систему организации медицинской помощи населению включены информационные центры, которые прокладывают оптимальные пути решения самых разных проблем, возникающих у людей в ситуации болезни. Для пожилых пациентов такие информационные центры были бы необы-

чайно полезны, чтобы знать ответы не только на вопрос «Что болит?», но и «Что делать? Куда эффективнее обратиться за помощью?» Например, многие ли знают, что «Центр помощи населению» оказывает услуги по гигиене лежачих больных на дому: мытье в ванной, бритье, ногтевой сервис, услуги парикмахера, что при когнитивных нарушениях целесообразно прибегать к помощи родственников, рекомендуя в плане ухода использовать подгузники вместо катетеризации для минимизации инфекционных рисков и т.д.

В дискуссии об особенностях иммунопрофилактики среди пожилых было высказано мнение, что целевой аудиторией для вакцинации от пневмококковой инфекции являются пожилые пациенты в возрасте старше 65 лет. Пациентам в возрастной группе 65–85 лет рекомендуется вакцинация пневмококковой вакциной 13, затем через год – пневмококковой вакциной 23. Пациентам, которые случайно были вакцинированы пневмококковой вакциной 23, нужно вакцинироваться пневмококковой вакциной 13 менее чем через год после первой вакцинации. Рекомендуется ревакцинация пневмококковой вакциной 23 каждые пять лет [48]. В ходе обсуждения выявлены два варианта отношения к оценке отдаленных результатов вакцинации пожилых от условно-патогенных возбудителей. А.Ю. не исключает, что вакцинация от пневмококковой инфекции приводит к доминированию в организме более агрессивных микроорганизмов, таких как *St. Aureus*, *Acinetobacter baumani*, *Klebsiella pneumoniae* и т.д. По словам Ю.Н.: «Поскольку именно пневмококк называют “другом стариков”, т.е. непосредственной причиной смерти пожилых людей, вакцинация пневмококковыми вакцинами является шансом сохранить их здоровье».

Для А.Ю. остается открытым вопрос об эффективности вакцинации от гриппа пожилых пациентов. Ю.Н. считает, что согласно отчетам об эффективности современных субъединичных и расщепленных гриппозных вакцин именно для пожилых контингентов они оптимальны. Отношение к вакцинации против вируса герпеса 3-го типа неоднозначно. По мнению Ю.Н., эта вакцина предназначена, прежде всего, для профилактики ветряной оспы у детей, более того, в ряде стран ее не рекомендуют вводить взрослым лицам, поскольку описаны случаи возникновения опоясывающего лишая у лиц, иммунизированных этой вакциной.

В начале обсуждения проблемы активизации жизни пожилого населения с целью минимизации инфекционных рисков модератор привел данные социологического опроса, согласно которому применение лекарств-геропротекторов для оптимизации иммунитета не вызывает доверия у населения [37], а реализация эффективной установки поддержания иммунитета «Не сидеть дома!» проблематична. Нетрудно заметить, что в результате «омоложения» придомового пространства представители старшего

поколения потеряли принадлежащую им ранее территорию: в нашем городе исчезли деревянные скамейки для пожилых женщин у подъездов, столы с лавками, за которыми, играя в домино, шашки, нарды, иногда и в шахматы, общались мужчины, куда-то исчезли турники для взрослых. Модернизация благоустройства города привела к потере значимого для пожилых людей пространства, к росту числа людей, «не выходящих» из собственных квартир.

Возможно массированная пропаганда в средствах массовой информации лечебной физкультуры для различных возрастных категорий пожилых пациентов при тех или иных патологиях, по мнению И.А., могла бы подтолкнуть людей старшего возраста к занятиям ЛФК, простым силовым упражнениям для профилактики немоции, а также танцам и хоровому пению. В связи с этим эксперты обратили внимание на п. 9 Приказа Министерства здравоохранения РФ от 29 января 2016 г. № 38н, в котором указывается, что «медицинская помощь по профилю “Гериатрия” оказывается при взаимодействии врача-гериатра с работниками, имеющими высшее немедицинское образование (логопедами, медицинскими психологами, инструкторами-методистами по лечебной физкультуре), в целях оценки и коррекции психоэмоционального состояния, нарушений коммуникативной сферы, ограничения физической активности, коррекции нарушений бытовых и профессиональных навыков». По мнению И.А., сегодня необходимо разъяснять молодым, что разговор с пожилым – самая универсальная и доступная форма ухода. К сожалению, эта банальность потеряла статус культурного паттерна, поэтому социальная реклама домашней безопасности для пожилых бесценна, ибо «банальности существуют просто потому, что отражают правду» (Маргарет Тэтчер). Темы для роликов можно найти на соответствующем сайте [49]:

- загляните без предупреждения, чтобы получить лучшее представление о том, как на самом деле проживают ваши родители;

- наблюдайте за пожилым человеком в экстремально жаркую или холодную погоду (когда риск теплового удара или обморожения выше);

- поощряйте любимого человека носить аварийное ожерелье, чтобы вызвать экстренные службы в случае падения.

- научите двигаться медленнее – часто нет причин торопиться;

- порекомендуйте старшему позвать вас на помощь, прежде чем пытаться самостоятельно заняться уборкой или ремонтом.

Все участники дискуссии единодушны в том, что укрепление жизнеспособности пожилых людей – это не только занятия физкультурой в домашних условиях, на стадионах, в парках и спортивных залах, участие в волонтерском движении, интересный досуг, путешествия, но и забота о красоте и крепости своего тела. Т.А. отметила: «С возрастом за счет уменьшения жидкости снижается эластич-

ность кожи, истончается гидролипидная мантия клетки, кожа становится сухой, нарушается одна из ее основных функций – барьерная. С целью минимизации инфекционных рисков следует соблюдать несколько простых правил ухода за кожей в пожилом возрасте: не использовать спиртосодержащие средства, а также средства, содержащие в своем составе антибактериальные компоненты для гигиены кожи; во время мытья кожу не тереть жесткими мочалками, полотенцем промокать, а не растирать. Самое главное – после мытья использовать эмолиенты (увлажняющая лечебная косметика), а также применять их в течение дня по мере необходимости».

Исследования в разных странах показывают, что в большинстве случаев состояние полости рта пожилых людей неудовлетворительное. Вместе с тем у пожилых пациентов, регулярно наблюдавшихся стоматологом при двухкратном за год проведении комплекса мероприятий по первичной и вторичной профилактике стоматологических заболеваний, а также при их надлежащей приверженности уходу за полостью рта, удается добиться эффективного лечения патологии твердых тканей зубов, ремиссии воспалительной патологии пародонта, а также хорошей гигиены полости рта, что положительно отражается на качестве их жизни [50]. С.В. констатировал, что низкий уровень знаний о вреде пародонтопатогенов и бедность пожилого населения не позволяют посещать врача-стоматолога хотя бы раз в шесть месяцев для проведения профессиональной гигиены полости рта, хотя доказано, что удаление зубного камня и бактериальной бляшки значительно снижает инфекционные риски. Отметим, что санация полости рта пожилых – это не только профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у самих пациентов, но и профилактика кариеса у детей и внуков. Ущербная улыбка и отсутствующие зубы вызывают комплекс неполноценности и провоцируют ограничения, связанные с выбором продуктов высококалорийных, бедных полезными элементами (витамины, минералы, клетчатка), максимально переработанных механически и термически. В совокупности это ведет к сбоям разных систем организма, в том числе иммунной. Красивая улыбка, благодаря технологии протезирования «Всё-на-4» как ничто другое позволяет выбраться из уныния, включать в рацион полезные для иммунитета продукты (квашеную капусту, морковь, орехи, сельдерей...).

И.А. предложила проработать несколько парадоксальную рекреационную концепцию, ранее существовавшую, но утратившую драйв развития: «Пермь – территория оврагов». Идея состоит в том, чтобы разнообразить жизнь горожан за счет безопасного катания с небольших горок зимой, создания спортивных площадок для активных физических упражнений, скалолазания, велополюсов с препятствиями летом, обустроенных мест для выгула собак и при этом минимизировать инфекционные риски для

пожилых посредством обустройства терренкуров, скамеек для медитации и т.п.

**Выводы.** Управление рисками – совершенствование практик жизни пожилых людей в домашних условиях, направленное на укрепление иммунитета в качестве средства минимизации инфекционных рисков здоровью. Субъекты управления – власть, медицинские и социальные работники, пожилой человек. Минимизация инфекционных рисков здоровью возможна с учетом следующих позиций:

- осуществление парадигмы активного долголетия, которая меняет поведенческие установки всех интересантов;

- привлечение органов власти, которые, помимо развития системы долговременного ухода (СДУ), должны создавать инфраструктуру для реализации человеческого потенциала пожилых людей в сфере быта, коммуницирования, труда и досуга, тем самым поддерживая иммунный статус пожилого человека, финансировать реновацию жилья под нужды пожилых людей, обустраивать для стариков придомовое пространство, поощрять стремление к взаимопомощи, снижать уровень бедности пенсионеров, хотя бы за счет льгот на транспорт и связь, увеличивать количество оплачиваемых работников в сфере социальной помощи;

- управление рисками здоровью пожилых предполагает усиление превентивных административных мер в отношении этой группы населения за счет активного медицинского и социального обслуживания на дому;

- медицинские и социальные работники должны вернуться к обслуживанию пожилых людей на дому или в шаговой доступности от места их проживания за счет развития, прежде всего, «домашнего стационара», который включает медицину в пространство повседневной жизни человека через постоянный мониторинг состояния здоровья, либо с помощью носимых устройств искусственного интеллекта, либо на основе

консультаций и партнерских отношений с медицинскими работниками (иммунизация, ЛФК, выявление нелеченых заболеваний, усовершенствование схем приема лекарственных средств). Отмечалось, что средства телемедицины в режиме онлайн обнаруживают настораживающие симптомы, характерные для инфекционных заболеваний (температура, уровень сатурации, жалобы на кашель, насморк, боли в поясничной области, снижение диуреза и т.д.), что позволяет оперативно минимизировать инфекционные риски. Иммунитет у пожилых, по мнению участников дискуссии, во многом производное от совершенствования технологий взаимодействия врачей с работниками, имеющими немедицинское образование (логопедами, психологами, IT-специалистами, работниками социальной службы, сити-менеджерами, оплачиваемыми работниками, ситуационно оказывающими помощь нуждающимся);

- размышления о минимизации инфекционного риска здоровью пожилых строятся на искоренении уныния посредством заботы о самом себе. К сожалению, разговор с пожилым как самая универсальная и доступная форма ухода и снижения стресса – «банальность небанальная», требующая социальной рекламы и педагогических новаций. Сообщества пожилых людей по месту жительства – незаслуженно забытый ресурс снижения рисков здоровью. При поддержке органов местного самоуправления сообщества пожилых людей способны повышать стрессоустойчивость, безопасность, стабильность и уверенность в себе за счет взаимной поддержки. Комплексная забота пожилого человека о самом себе – самая эффективная практика минимизации инфекционных рисков.

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

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

### Список литературы

1. Long-term survival following bacteremia or fungemia / L. Leibovici, Z. Samra, H. Konigsberger, M. Drucker, S. Ashkenazi, S.D. Pitlik // JAMA. – 1995. – Vol. 274, № 10. – P. 807–812.
2. Long-term mortality following bloodstream infection / P.J. Lilie, J. Allen, C. Hall, C. Walsh, K. Adams, H. Thaker, P. Moss, G.D. Barlow // Clin. Microbiol. Infect. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 955–960. DOI: 10.1111/1469-0691.12101
3. The population burden of long-term survivorship after severe sepsis among older Americans / T.J. Iwashyna, C.R. Cooke, H. Wunsch, J.M. Kahn // J. Am. Geriatr. Soc. – 2012. – Vol. 60, № 6. – P. 1070–1077. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03989.x
4. Течение внебольничной бактериальной пневмонии при коморбидной патологии у пожилых пациентов / О.В. Фатенков, Т.М. Кузьмина, О.А. Рубаненко, Г.Н. Светлова, А.В. Дзюбайло // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30, № 3. – С. 394–397.
5. Особенности течения кишечных инфекций у пожилых пациентов / Е.О. Утенкова, О.Н. Любезнова, Е.В. Носкова, В.В. Носкова // Успехи геронтологии. – 2018. – Т. 31, № 2. – С. 246–249.
6. Birnbaum M., Booth W. Nursing homes linked to up to half of coronavirus deaths in Europe, WHO says [Электронный ресурс] // The Washington Post. – 2020. – URL: [https://www.washingtonpost.com/world/europe/nursing-homes-coronavirus-deaths-europe/2020/04/23/d635619c-8561-11ea-81a3-9690c9881111\\_story.html](https://www.washingtonpost.com/world/europe/nursing-homes-coronavirus-deaths-europe/2020/04/23/d635619c-8561-11ea-81a3-9690c9881111_story.html) (дата обращения: 30.07.2021).
7. Coronavirus (COVID-19) latest insights [Электронный ресурс] // Office for National Statistics. – URL: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronaviruscovid19roundup/2020-03-26> (дата обращения: 30.07.2021).
8. SARS-CoV-2 infection, clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes / N.S.N. Graham, C. Junghans, R. Downes, C. Sendall, H. Lai, A. McKirdy, P. Elliott, R. Howard [et al.] // J. Infect. – 2020. – Vol. 81, № 3. – P. 411–419. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.073



9. COVID Data Tracker [Электронный ресурс] // Centers for Disease Control and Prevention. – URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#covidnet-hospitalizations-vaccination> (дата обращения: 22.02.2022).
10. Castelo-Branco C., Soveral I. The immune system and aging: a review // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 16–22. DOI: 10.3109/09513590.2013.852531
11. Рабиноу П. Социобиология и биосоциальность / пер. с англ. Г.Б. Юдина // *Человек.* – 2019. – Т. 30, № 6. – С. 8–26. DOI: 10.31857/S023620070007663-6
12. Big C., Malani P.N. Staphylococcus aureus bloodstream infections in older adults: clinical outcomes and risk factors for in-hospital mortality // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2010. – Vol. 58, № 2. – P. 300–305. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02666.x
13. Рациональная антибиотикотерапия: взгляд и комментарии специалистов // *Эффективная фармакотерапия.* – 2017. – № 3. – С. 60–66.
14. Рациональная антибиотикотерапия: эффективная и адекватная // *Эффективная фармакотерапия.* – 2017. – № 15. – С. 24–35.
15. Бокерия Л.А., Белобородова Н.В. Инфекция в кардиохирургии. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. – 572 с.
16. Попов Д.А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии: частота развития, факторы риска, этиология, особенности патогенеза, оптимизация диагностики // *Анналы хирургии.* – 2011. – № 5. – С. 10–14.
17. Presentation of infection in older patients – a prospective study / D. Yahav, A. Schlesinger, V. Daitch, Y. Akayzen, L. Farbman, Y. Abu-Ghanem, M. Paul, L. Leibovici // *Ann. Med.* – 2015. – Vol. 47, № 4. – P. 354–358. DOI: 10.3109/07853890.2015.1019915
18. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia / C. Hernandez, C. Fehér, A. Soriano, F. Marco, M. Almela, N. Cobos-Trigueros, C. De La Calle, L. Morata [et al.] // *J. Infect.* – 2015. – Vol. 70, № 2. – P. 135–143. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.09.002
19. Catheter-associated urinary tract infection in a surgical intensive care unit / J. Mladenovic, M. Veljovic, I. Udovicic, S. Lazic, Z. Segrt, P. Ristic, V. Suljagic // *Vojnosanit. Pregl.* – 2015. – Vol. 72, № 10. – P. 883–888. DOI: 10.2298/vsp140624078m
20. Priefer B.A., Duthie E.H. Jr., Gambert S.R. Frequency of urinary catheter change and clinical urinary tract infection. Study in hospital-based, skilled nursing home // *Urology.* – 1982. – Vol. 20, № 2. – P. 141–142. DOI: 10.1016/0090-4295(82)90343-0
21. Can antibiotic use during routine replacement of long-term urinary catheter prevent bacteriuria? / M. Firestein, G. Mendelson, D. Gronich, E. Granot, J. Ben-Israel, R. Raz // *Infectious Diseases in Clinical Practice.* – 2001. – Vol. 10, № 3. – P. 133–135. DOI: 10.1097/00019048-200103000-00003
22. Water versus antiseptic periurethral cleansing before catheterization among home care patients: a randomized controlled trial / K. Cheung, P. Leung, Y. Wong, O. To, Y. Yeung, M. Chan, Y. Yip, C. Kwok // *Am. J. Infect. Control.* – 2008. – Vol. 36, № 5. – P. 375–380. DOI: 10.1016/j.ajic.2007.03.004
23. Effectiveness and core components of infection prevention and control programmes in long-term care facilities: a systematic review / M.H. Lee, G.A. Lee, S.H. Lee, Y.-H. Park // *J. Hosp. Infect.* – 2019. – Vol. 102, № 4. – P. 377–393. DOI: 10.1016/j.jhin.2019.02.008
24. Иммунная система кожи: возрастные особенности / Е.В. Маркелова, Я.А. Юцковская, О.Н. Бирко, Е.В. Байбарина, Н.С. Чепурнова // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 4–10. DOI: 10.17116/klinderm.20161564-10
25. Laube S. Skin infections and ageing // *Ageing Res. Rev.* – 2004. – Vol. 3, № 1. – P. 69–89. DOI: 10.1016/j.arr.2003.08.003
26. Базарный В.В. Иммунная система кожи // *Мезотерапия.* – 2014. – № 2. – С. 52–56.
27. Кузнецов С.В. Клиническая геронтодерматология. – М.: МИА, 2018. – 240 с.
28. Petersen P.E., Yamamoto T. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme // *Community Dent. Oral Epidemiol.* – 2005. – Vol. 33, № 2. – P. 81–92. DOI: 10.1111/j.1600-0528.2004.00219.x
29. Vissink A., Spijkervet F.K., Amerongen A.V.N. Aging and saliva: a review of the literature // *Spec. Care Dentist.* – 1996. – Vol. 16, № 3. – P. 95–103. DOI: 10.1111/j.1754-4505.1996.tb00842.x
30. Грязнова О.С., Мануильская К.М. Оценка жилищных потребностей людей старшего поколения в России и мире // *Человек.* – 2020. – Т. 31, № 3. – С. 45–70. DOI: 10.31857/S023620070010036-6
31. Infection prevention and control manual for older people and adult care homes [Электронный ресурс] // National Services Scotland. – URL: <https://www.nipcm.scot.nhs.uk/infection-prevention-and-control-manual-for-older-people-and-adult-care-homes/> (дата обращения: 22.02.2022).
32. Evaluación diagnóstica del grado de adaptación de la ciudad de Castellón a las personas mayores / S. Expósito Miralles, J. Martínez Sánchez, A.D. Munteanu Munteanu, A. Caballer Miedes // *Ágora de Salut.* – 2017. – Vol. 4. – P. 93–98. DOI: 10.6035/AgoraSalut.2017.4.10
33. Rogozin D.M. Британская школа социальной геронтологии: библиографический обзор одного издательского проекта // *Человек.* – 2020. – № 3. – С. 173–183. DOI: 10.31857/S023620070010041-2
34. Interventions targeting social isolation in older people: a systematic review / A.P. Dickens, S.H. Richards, C.J. Greaves, J.L. Campbell // *BMC Public Health.* – 2011. – Vol. 11. – P. 647. DOI: 10.1186/1471-2458-11-647
35. Полищук Ю.И., Баранская И.В., Гурвич В.Б. Медико-социальная помощь лицам позднего возраста с реакциями горя и состояниями одиночества // *Геронтология и гериатрия.* – 2001. – № 1. – С. 312–315.
36. Killick J. Communication and the care of people with dementia. – UK: Open University Press. – 2001. – 338 p.
37. Отношение к профилактике старения: результаты исследования методом фокус-групп / А.А. Смолькин, П.А. Жигарева, Е.А. Макарова, А.А. Кирюхана, Е.А. Милова, Д.А. Халтурина // *Успехи геронтологии.* – 2017. – Т. 30, № 4. – С. 609–617.
38. Брызгалова Е.П. Медицина в оптике искусственного интеллекта: философский контекст будущего // *Человек.* – 2019. – Т. 30, № 6. – С. 54–71. DOI: 10.31857/S023620070007669-2
39. Cameron K. How Older Adults Can Stay Protected During the Omicron Surge [Электронный ресурс] // NCOA's Center for Healthy Aging. – 2022. – URL: <https://www.ncoa.org/article/how-older-adults-can-stay-protected-during-the-omicron-surge> (дата обращения: 19.02.2022).
40. Агапова Е.Г., Притулина Ю.Г., Доника А.Д. Медико-социологические аспекты профилактики гриппа и острых респираторных инфекций у пожилых пациентов на модели группы военных пенсионеров // *Здоровье и образование в 21 веке.* – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 47–52.

41. Рейс Ж., Зайцева Н.В., Спенсер П.С. Понимание восприятия и построения иерархии рисков для здоровья: научный медико-экологический взгляд в перспективу с учетом пандемии COVID-19 // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 3. – С. 5–18. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.01
42. The meaning of “aging in place” to older people / J.L. Wiles, A. Leibling, N. Guberman, J. Reeve, R.E. Allen // Gerontologist. – 2012. – Vol. 52, № 3. – P. 357–366. DOI: 10.1093/geront/gnr098
43. Morley J.E. Aging in place // J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2012. – Vol. 13, № 6. – P. 489–492. DOI: 10.1016/j.jamda.2012.04.011
44. Wagner S.L., Shubair M.M., Michalos A.C. Surveying Older Adults’ Opinions on Housing: Recommendations for Policy // Social Indicators Research. – 2010. – Vol. 99, № 3. – P. 405–412. DOI: 10.1007/s11205-010-9588-5
45. Всемирный доклад о старении и здоровье [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – 2016. – URL: [https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/9789244565049\\_rus.pdf](https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/9789244565049_rus.pdf) (дата обращения: 15.12.2021).
46. Санитарно-эпидемиологические детерминанты и ассоциированный с ними потенциал роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации / А.Ю. Попова, Н.В. Зайцева, Г.Г. Онищенко, С.В. Клейн, М.В. Глухих, М.Р. Камалудинов // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 1. – С. 14–17. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.01
47. World Well-Being Project: веб-сайт [Электронный ресурс]. – URL: <https://wwbp.org> (дата обращения: 15.08.2021).
48. Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (Waidid) / S. Esposito, P. Bonanni, S. Maggi, L. Tan, F. Ansaldi, P.L. Lopalco, R. Dagan, J.-P. Michel [et al.] // Hum. Vaccin. Immunother. – 2016. – Vol. 12, № 7. – P. 1777–1794. DOI: 10.1080/21645515.2016.1150396
49. Tip Sheet: Home safety tips for older adults [Электронный ресурс] // AGS Health in Aging Foundation. – URL: <https://www.healthinaging.org/tools-and-tips/tip-sheet-home-safety-tips-older-adults#:~:text=Safety%2Dproof%20your%20home,when%20you%20walk%20on%20them> (дата обращения: 22.02.2022).
50. Иорданишвили А.К. Отечественные профилактические средства в поддержании стоматологического здоровья пожилых людей // Медицинский алфавит. – 2020. – № 35. – С. 5–9. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-35-5-9

*К проблеме минимизации инфекционных рисков здоровью пожилых людей (по материалам фокус-группы) / А.Ю. Ягодина, И.А. Серова, Ю.Н. Маслов, С.В. Коротин // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 81–92. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.08*

UDC 616.9-053.9-092.12-084: 301

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.08.eng



Scientific review

## HOW TO MINIMIZE INFECTIOUS HEALTH RISKS FOR ELDERLY PEOPLE (BASED ON FOCUS GROUP DATA)

**A. Yagodina, I. Serova, U. Maslov, S. Korotin**

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614990, Russian Federation

*This literature review focuses on practices aimed at mitigating infectious health risks for elderly people in acute care inpatient hospitals with multiple specializations. We revealed a necessity to create medical information centers; common reference centers for PCR diagnostics, sequencing, plasmid analysis, and MULDI-TOF; as well as to provide support and further development of bacteriological and hygienic service in medical and preventive organizations. Our review also dwells on theoretical solutions to issues related to minimizing infection risks in nursing homes and prospective approaches to providing infectious safety at home. A focus group was organized on May 20, 2021 at the E.A. Wagner's Perm State Medical University of the RF Public Healthcare Ministry with its aim being to implement theoretical approaches into practices of minimizing infectious health risks for elderly people in Perm region within the “aging in place” paradigm. The sociological explication made it possible to fix the regional agenda on minimizing infectious health risks for elderly people as per three basic directions: by improving living conditions, by improving care provided for elderly people at home, and by making elderly people's lives more active as a way to support their immunity.*

© Yagodina A., Serova I., Maslov U., Korotin S., 2022

**Anna Yu. Yagodina** – Candidate of Medical Sciences, Infectiologist, Associate Professor at the Department of Philosophy (e-mail: [annayagodina@rambler.ru](mailto:annayagodina@rambler.ru); tel.: +7 (342) 236-41-60; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6498-9346>).

**Irina A. Serova** – Doctor of Philosophy, Professor, Professor at the Department of Philosophy (e-mail: [irinaserova55@mail.ru](mailto:irinaserova55@mail.ru); tel.: +7 (342) 281-74-81; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6896-0505>).

**Yurii N. Maslov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher at the Central Research Laboratory, Professor at the Microbiology and Virology Department (e-mail: [maslov\\_1@mail.ru](mailto:maslov_1@mail.ru); tel.: +7 (342) 212-04-04).

**Sergei V. Korotin** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases (e-mail: [korotich73@mail.ru](mailto:korotich73@mail.ru); tel.: +7 (342) 212-21-13).



All the discussion participants unanimously agreed both on assigning the primary role to the strengthened immunity as a way to minimize infectious health risks and on obvious absence of any drugs which would be able to resolve the issue. Experts believe adherence to conventional recommendations on how to improve elderly people's immunity to be fundamental for infection risk mitigation. We should remember that some elderly people live in improper housing which should be renovated and adapted to basic needs of an elderly person. It is also important to develop the city environment taking into account elderly people's habits and needs (they should be provided with a special place in the yard where they can communicate with each other, play board games or do physical exercises). Financial support should be given to "Inpatient hospital at home" program and to developing tools used to promptly minimize infection risks, for example, telemedicine which allows detecting certain alerting symptoms typical for communicable diseases (fever, complaining about cough and running nose, pains in the lumbar spine, decreased diuresis etc.)

**Key words:** sociology of medicine, infection risks, infectious safety, stereotypes of medical care, elderly patients, transmission routes of hospital acquired infections, vaccination, immunity.

## References

1. Leibovici L., Samra Z., Konigsberger H., Drucker M., Ashkenazi S., Pitlik S.D. Long-term survival following bacteremia or fungemia. *JAMA*, 1995, vol. 274, no. 10, pp. 807–812.
2. Lilie P.J., Allen J., Hall C., Walsh C., Adams K., Thaker H., Moss P., Barlow G.D. Long-term mortality following bloodstream infection. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2013, vol. 19, no. 10, pp. 955–960. DOI: 10.1111/1469-0691.12101
3. Iwashyna T.J., Cooke C.R., Wunsch H., Kahn J.M. The population burden of long-term survivorship after severe sepsis among older Americans. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2012, vol. 60, no. 6, pp. 1070–1077. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03989.x
4. Fatenkov O.V., Kuzmina T.M., Rubanenko O.A., Svetlova G.N., Djubailo A.V. Community acquired bacterial pneumonia and comorbidity in elderly patients. *Uspekhi gerontologii*, 2017, vol. 30, no. 3, pp. 394–397 (in Russian).
5. Utenkova E.O., Lyubeznova O.N., Noskova E.V., Noskova V.V. Features of intestinal infections in elderly patients. *Uspekhi gerontologii*, 2018, vol. 31, no. 2, pp. 246–249 (in Russian).
6. Birnbaum M., Booth W. Nursing homes linked to up to half of coronavirus deaths in Europe, WHO says. *The Washington Post*, 2020. Available at: [https://www.washingtonpost.com/world/europe/nursing-homes-coronavirus-deaths-europe/2020/04/23/d635619c-8561-11ea-81a3-9690c9881111\\_story.html](https://www.washingtonpost.com/world/europe/nursing-homes-coronavirus-deaths-europe/2020/04/23/d635619c-8561-11ea-81a3-9690c9881111_story.html) (30.07.2021).
7. Coronavirus (COVID-19) latest insights. *Office for National Statistics*. Available at: <https://www.ons.gov.uk/people-populationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronaviruscovid19roundup/2020-03-26> (30.07.2021).
8. Graham N.S.N., Junghans C., Downes R., Sendall C., Lai H., McKirdy A., Elliott P., Howard R. [et al.]. SARS-CoV-2 infection, clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes. *J. Infect.*, 2020, vol. 81, no. 3, pp. 411–419. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.073
9. COVID Data Tracker. *CDC*. Available at: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#covidnet-hospitalizations-vaccination> (22.02.2022).
10. Castelo-Branco C., Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecol. Endocrinol.*, 2014, vol. 30, no. 1, pp. 16–22. DOI: 10.3109/09513590.2013.852531
11. Rabinow P. Sociobiology and Biosociality. In: G.B. Yudin translation. *Chelovek*, 2019, vol. 30, no. 6, pp. 8–26 (in Russian).
12. Big C., Malani P.N. Staphylococcus aureus bloodstream infections in older adults: clinical outcomes and risk factors for in-hospital mortality. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2010, vol. 58, no. 2, pp. 300–305. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02666.x
13. Ratsional'naya antibiotikoterapiya: vzglyad i kommentarii spetsialistov [Rational antibiotic therapy: view and comments of specialists]. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2017, no. 3, pp. 60–66 (in Russian).
14. Ratsional'naya antibiotikoterapiya: effektivnaya i adekvatnaya [Rational antibiotic therapy: effective and adequate]. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2017, no. 15, pp. 24–35 (in Russian).
15. Bokeriya L.A., Beloborodova N.V. Infektsiya v kardiokhirurgii [Infection in cardiac surgery]. Moscow, NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN Publ., 2007, 572 p. (in Russian).
16. Popov D.A. Postoperative infectious complications in cardiosurgery: the frequency of development, risk factors, etiology, peculiarities of pathogenesis, diagnosis optimization. *Annaly khirurgii*, 2011, no. 5, pp. 10–14 (in Russian).
17. Yahav D., Schlesinger A., Daitch V., Akayzen Y., Farbman L., Abu-Ghanem Y., Paul M., Leibovici L. Presentation of infection in older patients – a prospective study. *Ann. Med.*, 2015, vol. 47, no. 4, pp. 354–358. DOI: 10.3109/07853890.2015.1019915
18. Hernandez C., Fehér C., Soriano A., Marco F., Almela M., Cobos-Trigueros N., De La Calle C., Morata L. [et al.]. Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. *J. Infect.*, 2015, vol. 70, no. 2, pp. 135–143. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.09.00
19. Mladenovic J., Veljovic M., Udovicic I., Lazic S., Segrt Z., Ristic P., Suljagic V. Catheter-associated urinary tract infection in a surgical intensive care unit. *Vojnosanit. Pregl.*, 2015, vol. 72, no. 10, pp. 883–888. DOI: 10.2298/vsp140624078m
20. Priefer B.A., Duthie E.H. Jr., Gambert S.R. Frequency of urinary catheter change and clinical urinary tract infection. Study in hospital-based, skilled nursing home. *Urology*, 1982, vol. 20, no. 2, pp. 141–142. DOI: 10.1016/0090-4295(82)90343-0
21. Firestein M., Mendelson G., Gronich D., Granot E., Ben-Israel J., Raz R. Can antibiotic use during routine replacement of long-term urinary catheter prevent bacteriuria? *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 2001, vol. 10, no. 3, pp. 133–135. DOI: 10.1097/00019048-200103000-00003
22. Cheung K., Leung P., Wong Y., To O., Yeung Y., Chan M., Yip Y., Kwok C. Water versus antiseptic periurethral cleansing before catheterization among home care patients: a randomized controlled trial. *Am. J. Infect. Control*, 2008, vol. 36, no. 5, pp. 375–380. DOI: 10.1016/j.ajic.2007.03.004
23. Lee M.H., Lee G.A., Lee S.H., Park Y.-H. Effectiveness and core components of infection prevention and control programmes in long-term care facilities: a systematic review. *J. Hosp. Infect.*, 2019, vol. 102, no. 4, pp. 377–393. DOI: 10.1016/j.jhin.2019.02.008

24. Markelova E.V., Yutskovskaya Ya.A., Birko O.N., Baibarina E.V., Chepuranova N.S. The immune system of the skin: the age peculiarities. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2016, vol. 15, no. 6, pp. 4–10. DOI: 10.17116/klinderma20161564-10 (in Russian).
25. Laube S. Skin infections and ageing. *Ageing Res. Rev.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 69–89. DOI: 10.1016/j.arr.2003.08.003
26. Bazarnyi V.V. Immunnaya sistema kozhi [The immune system of the skin]. *Mezoterapiya*, 2014, no. 2, pp. 52–56 (in Russian).
27. Kuznetsov S.V. Klinicheskaya gerontostomatologiya [Clinical gerontostomatology]. Moscow, MIA, 2018, 240 p.
28. Petersen P.E., Yamamoto T. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, 2005, vol. 33, no. 2, pp. 81–92. DOI: 10.1111/j.1600-0528.2004.00219.x
29. Vissink A., Spijkervet F.K., Amerongen A.V.N. Aging and saliva: a review of the literature. *Spec. Care Dentist.*, 1996, vol. 16, no. 3, pp. 95–103. DOI: 10.1111/j.1754-4505.1996.tb00842.x
30. Griaznova O.S., Manuilskaya K.M. Housing-related needs assessment of older people in Russia and worldwide. *Chelovek*, 2020, vol. 31, no. 3, pp. 45–70. DOI: 10.31857/S023620070010036-6 (in Russian).
31. Infection prevention and control manual for older people and adult care homes. *National Services Scotland*. Available at: <https://www.nipcm.scot.nhs.uk/infection-prevention-and-control-manual-for-older-people-and-adult-care-homes/> (22.02.2022).
32. Expósito Miralles S., Martínez Sánchez J., Munteanu Munteanu A.D., Caballer Miedes A. Evaluación diagnóstica del grado de adaptación de la ciudad de Castellón a las personas mayores. *Agora de Salut*, 2017, vol. 4, pp. 93–98. DOI: 10.6035/AgoraSalut.2017.4.10
33. Rogozin D.M. The British School of Social Gerontology: A Bibliographical Review of a Publication Project. *Chelovek*, 2020, vol. 31, pp. 173–183. DOI: 10.31857/S023620070010041-2 (in Russian).
34. Dickens A.P., Richards S.H., Greaves C.J., Campbell J.L. Interventions targeting social isolation in older people: a systematic review. *BMC Public Health*, 2011, vol. 11, pp. 647. DOI: 10.1186/1471-2458-11-647
35. Polishchuk Yu.I., Baranskaya I.V., Gurvich V.B. Mediko-sotsial'naya pomoshch' litsam pozdnego vozrasta s reaktsiyami gorya i sostoyaniyami odinochestva [Medical and social assistance to elderly people with grief reactions and loneliness]. *Gerontologiya i geriatriya*, 2001, no. 1, pp. 312–315 (in Russian).
36. Killick J. Communication and the care of people with dementia. UK, Open University Press, 2001, 338 p.
37. Smol'kin A.A., Zhigareva P.A., Makarova E.A., Kiryukhina A.A., Milova E.A., Khaltourina D.A. Attitudes toward aging prevention: results of a focus groups study. *Uspekhi gerontologii*, 2017, vol. 30, no. 4, pp. 609–617 (in Russian).
38. Bryzgalina E.P. Medicine in the optics of artificial intelligence: the philosophical context of the future. *Chelovek*, 2019, vol. 30, no. 6, pp. 54–71. DOI: 10.31857/S023620070007669-2 (in Russian).
39. Cameron K. How Older Adults Can Stay Protected During the Omicron Surge. *NCOA's Center for Healthy Aging*, 2022. Available at: <https://www.ncoa.org/article/how-older-adults-can-stay-protected-during-the-omicron-surge> (19.02.2022).
40. Agapova E.G., Pritulina Yu.G., Donika A.D. Medical and sociological aspects of prevention of influenza and acute respiratory infections of aged people on the model group of military retirees. *Zdorov'e i obrazovanie v 21 veke*, 2017, vol. 19, no. 2, pp. 47–52 (in Russian).
41. Reis J., Zaitseva N.V., Spencer P.S. Understanding the perception and hierarchy of risks: an environmental medico-scientific perspective with COVID-19 in mind. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 3, pp. 5–18. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.01.eng
42. Wiles J.L., Leibing A., Guberman N., Reeve J., Allen R.E. The meaning of “aging in place” to older people. *Gerontologist*, 2012, vol. 52, no. 3, pp. 357–366. DOI: 10.1093/geront/gnr098
43. Morley J.E. Aging in place. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2012, vol. 13, no. 6, pp. 489–492. DOI: 10.1016/j.jamda.2012.04.011
44. Wagner S.L., Shubair M.M., Michalos A.C. Surveying Older Adults' Opinions on Housing: Recommendations for Policy. *Social Indicators Research*, 2010, vol. 99, no. 3, pp. 405–412. DOI: 10.1007/s11205-010-9588-5
45. World report on ageing and health. *WHO*, 2016. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (15.12.2021).
46. Popova A.Yu., Zaitseva N.V., Onishchenko G.G., Kleyn S.V., Glukhikh M.V., Kamaltdinov M.R. Sanitary-epidemiologic determinants and potential for growth in life expectancy of the population in the Russian Federation taking into account regional differentiation. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 1, pp. 4–17. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.01.eng
47. World Well-Being Project. Available at: <https://wwbp.org> (15.08.2021).
48. Esposito S., Bonanni P., Maggi S., Tan L., Ansaldi F., Lopalco P.L., Dagan R., Michel J.-P. [et al.]. Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid). *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2016, vol. 12, no. 7, pp. 1777–1794. DOI: 10.1080/21645515.2016.1150396
49. Tip Sheet: Home safety tips for older adults. *AGS Health in Aging Foundation*. Available at: <https://www.healthinaging.org/tools-and-tips/tip-sheet-home-safety-tips-older-adults#:~:text=Safety%2Dproof%20your%20home,when%20you%20walk%20on%20them> (22.02.2022).
50. Iordanishvili A.K. Domestic prophylactic agents in maintaining the dental health of the elderly. *Meditinskii alfavit*, 2020, no. 35, pp. 5–9. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-35-5-9 (in Russian).

Yagodina A., Serova I., Maslov U., Korotin S. How to minimize infectious health risks for elderly people (based on focus group data). *Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 81–92. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.08.eng

Получена: 11.11.2021

Одобрена: 26.02.2022

Принята к публикации: 11.03.2022



Научная статья

## ОЦЕНКА БАКТЕРИАЛЬНОЙ ФИЛЬТРАЦИИ И ВОЗДУШНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ МАСОК, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ НАСЕЛЕНИЕМ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

Е.А. Шашина<sup>1</sup>, Е.В. Белова<sup>1</sup>, О.А. Груздева<sup>2</sup>, А.Ю. Скопин<sup>1,3</sup>, С.В. Андреев<sup>4,5</sup>,  
Ю.В. Жернов<sup>1</sup>, А.В. Жукова<sup>1</sup>, Т.С. Исютина-Федоткова<sup>1</sup>, В.В. Макарова<sup>1</sup>,  
О.В. Митрохин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>3</sup>Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана, Россия, 141014, пос. Мытищи, ул. Семашко, 2

<sup>4</sup>Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова Российского технологического университета, Россия, 119454, г. Москва, проспект Вернадского, 86

<sup>5</sup>Научно-исследовательский институт дезинфектологии, Россия, 117246, г. Москва, Научный проезд, 8

*Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, продолжает представлять угрозу здоровью населения. Использование неспецифических мер защиты, в том числе применение масок, является действенным способом снижения риска распространения инфекции. Эффективность защитных свойств маски зависит от того, насколько материал, из которого изготовлена маска, способен задерживать капли и аэрозольные частицы, содержащие вирусы. Показателем эффективности защиты маски может служить степень бактериальной фильтрации, показателем комфортности ношения – воздухопроницаемость материала.*

*Проведена сравнительная оценка эффективности и комфортности масок, наиболее используемых населением в период пандемии.*

*Для определения исследования отобраны медицинская, хлопчатобумажная и неопреновая маски. Бактериальная фильтрация определялась в соответствии со стандартной методикой, изложенной в ГОСТ 12.4.136-84, воздухопроницаемость масок – по разряжению воздуха на приборе ВПТМ-2 производства ООО «Метротекс». Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.4.1. Рассчитывались количественные показатели ( $M \pm SD$ , 95 % ДИ для нормального распределения), критерий Фишера (сравнение групп по количественному показателю), коэффициент ранговой корреляции Спирмена (направление и сила корреляционной связи). Прогностическая модель разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.*

© Шашина Е.А., Белова Е.В., Груздева О.А., Скопин А.Ю., Андреев С.В., Жернов Ю.В., Жукова А.В., Исютина-Федоткова Т.С., Макарова В.В., Митрохин О.В., 2022

**Шашина Екатерина Андреевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены (e-mail: shashina\_e\_a@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5294-6813>).

**Белова Елена Владимировна** – ассистент кафедры общей гигиены (e-mail: belova\_e\_v@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2134-6348>).

**Груздева Ольга Александровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии (e-mail: epidmapo@mail.ru; тел.: 8 (499) 455-90-91; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1244-1925>).

**Скопин Антон Юрьевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены; заведующий отделом научного обеспечения лабораторных исследований продукции и объектов окружающей среды (e-mail: skopin\_a\_yu@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-51-55; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7711-9489>).

**Андреев Сергей Викторович** – кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической химии; заведующий лабораторией химических исследований дезинфекции (e-mail: nautilusser@gmail.com; тел.: 8 (915) 177-45-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2405-9931>).

**Жернов Юрий Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей гигиены (e-mail: zhernov\_yu\_v@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8734-5527>).

**Жукова Анастасия Валерьевна** – аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии (e-mail: zhukova\_a\_v1@student.sechenov.ru; тел.: 8 (495) 629-75-79; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1691-6481>).

**Исютина-Федоткова Татьяна Сергеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены (e-mail: isyutina-fedotkova\_t\_s@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-51-55, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8423-9243>).

**Макарова Валентина Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены (e-mail: makarova\_v\_v@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7213-4265>).

**Митрохин Олег Владимирович** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей гигиены (e-mail: mitrokhin\_o\_v@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-53-85; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6403-0423>).

*Результаты исследования показали, что наиболее высокая бактериальная фильтрация характерна для неопреновой маски, наиболее высокая воздухопроницаемость – хлопчатобумажной. Выявлена зависимость между бактериальной фильтрацией и воздухопроницаемостью.*

*По сочетанию изученных характеристик все маски сопоставимы с медицинской маской и могут применяться в качестве барьерного средства для снижения риска распространения инфекций, передающихся воздушно-капельным путем. Является целесообразным дальнейшее изучение масок по совокупности большего числа характеристик эффективности, комфортности и безопасности.*

**Ключевые слова:** маски, COVID-19, бактериальная фильтрация, воздухопроницаемость, хлопчатобумажные маски, неопреновые маски, медицинские маски, статистический анализ.

Начавшаяся в декабре 2019 года пандемия COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, все еще представляет угрозу населению всего мира [1]. Несмотря на разработанные эффективные иммунобиологические препараты и масштабную государственную кампанию по вакцинации населения, заболеваемость продолжает расти. Причиной этому служит появление новых штаммов вируса SARS-CoV-2. Поэтому немедикаментозная профилактика COVID-19, в том числе использование защитных масок, остается простым и эффективным способом снижения риска распространения инфекции [2–5].

В разных странах существуют различные подходы к регулированию ношения масок в период пандемии COVID-19. Они учитывают в первую очередь эпидемиологическую значимость и барьерные функции маски, но не основываются на ее гигиенической оценке. ВОЗ рекомендует населению и лицам, работающим в закрытых помещениях либо в непосредственной близости друг от друга (от клиентов), пользоваться немедицинскими (тканевыми) масками, состоящими из трех слоев<sup>1</sup>. Центры по контролю и профилактике заболеваний США рекомендуют использовать минимум двухслойные тканевые маски из хорошо пропускающих воздух материалов<sup>2</sup>, тогда как Европейский центр по контролю и профилактике заболеваний рекомендует медицинские и немедицинские маски, соответствующие рекомендациям по эффективности фильтрации и воздухопроницаемости<sup>3</sup>. В Китае рекомендуются к ис-

пользованию медицинские одноразовые маски в местах с относительно низким риском заражения и немедицинские в местах с низким риском<sup>4</sup>. В Российской Федерации, как и в ряде других стран, поэтапно вводились административные, организационные, технические, санитарные и гигиенические меры, направленные на предотвращение распространения COVID-19 [6]. В настоящее время ношение гигиенических масок населением в отдельных регионах остается обязательным<sup>5</sup>, работодателям рекомендовано обеспечить работников на рабочих местах запасом одноразовых масок<sup>6</sup>.

Эффективность защиты маски зависит от способности материала, из которого она изготовлена, задерживать капли и аэрозольные частицы, содержащие вирус. Хотя размер вируса SARS-CoV-2 составляет около 0,1 мкм, сами вирусные частицы прикрепляются к частицам воды, которые попадают в воздух при дыхании, чихании, кашле и разговоре с инфицированным человеком. Таким образом, общий размер отдельной инфицирующей частицы вирусов с водой увеличивается и составляет от 5 до 15 мкм [7, 8]. По другим данным, при дыхании человека выделяются частицы влаги размером от 0,1 до 1000 мкм [9]. Размер пор в медицинской маске составляет от 0,3 до 10 мкм, что сопоставимо с размером бактерий. Например, размер бактерии золотистого стафилококка, культура которого используется для определения бактериальной проницаемости средств индивидуальной защиты (ГОСТ 12.4.136-84<sup>7</sup>), составляет 0,8–1 мкм в

<sup>1</sup> Mask use in the context of COVID-19: interim guidance. – Geneva, Switzerland: World health organization, 1 December, 2020. – 22 p.; Preventing and mitigating transmission of COVID-19 at work: policy brief, 19 May 2021 // WHO, ILO. – 2021. – 23 p.

<sup>2</sup> Masks [Электронный ресурс] // Centers for Disease Control and Prevention. – 2020. – URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/diy-cloth-face-coverings.html> (дата обращения: 09.11.2021).

<sup>3</sup> Using face masks in the community: first update. Effectiveness in reducing transmission of COVID-19 [Электронный ресурс]. – Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 15 February 2021. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-face-masks-community-first-update.pdf> (дата обращения: 09.11.2021).

<sup>4</sup> China Guidelines for the selection and use of different types of masks for preventing new coronavirus infection in different populations [Электронный ресурс] // The State Council. The People's Republic of China. – 5 February 2020. – URL: [http://www.gov.cn/xinwen/2020-02/05/content\\_5474774.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2020-02/05/content_5474774.htm) (дата обращения: 09.11.2021) (in Chinese).

<sup>5</sup> О дополнительных мерах по снижению рисков распространения COVID-19 в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом: Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 16.10.2020 № 31 [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010270001> (дата обращения: 09.11.2021).

<sup>6</sup> О мерах по профилактике новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Письмо Роспотребнадзора от 10.03.2020 № 02/3853-2020-27 [Электронный ресурс] // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – URL: [https://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT\\_ID=13955](https://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=13955) (дата обращения: 09.11.2021).

диаметре. Потому маски, рекомендуемые для защиты населения, уменьшают вероятность заражения коронавирусом, а степень бактериальной фильтрации может служить также косвенным показателем эффективности защиты маски при респираторных вирусных инфекциях, в том числе COVID-19.

Комфортность ношения определяется, прежде всего, воздухопроницаемостью материала, из которого изготовлена маска [10–14]. Данная характеристика определяет, насколько человеку легко дышать через маску, и вероятность появления неблагоприятных эффектов на ношение маски – затруднение дыхания, головная боль, местные кожные проявления.

**Цель исследования** – сравнительная оценка эффективности и комфортности масок, используемых населением в период пандемии.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Определить эффективность бактериальной фильтрации наиболее часто используемых видов масок как показатель эффективности применения.
2. Определить воздухопроницаемость наиболее часто используемых видов масок как показатель комфортности ношения.
3. Провести сравнительную оценку эффективности и комфортности разных видов масок.

**Материалы и методы.** Для исследований были отобраны три вида масок с учетом проведенного нами анализа рынка продаж средств защиты органов дыхания, используемых в текущую пандемию [15], а также с учетом рекомендаций по использованию масок в разных странах (табл. 1).

Для исследований маски каждого вида были закуплены у одного производителя.

Бактериальную фильтрацию определяли в соответствии со стандартной методикой, изложенной в ГОСТ 12.4.136-84 «Средства индивидуальной защиты. Метод определения проницаемости микроорганизмами»<sup>7</sup>. Метод заключается в сравнении количества выросших колоний *Staphylococcus aureus*, проникших через испытываемую пробу, с количеством колоний микроорганизмов, выросших на контрольных пластинках. Рассчитывался коэффициент бактериальной фильтрации как  $1 - (M \div M_1) \cdot 100$ , где  $M$  – среднее арифметическое колоний для каждого образца,  $M_1$  – среднее арифметическое колоний в контроле. Исследования проводились в аккредитованном испытательном лабораторном центре.

Воздухопроницаемость масок определяли по разряжению воздуха на приборе ВПТМ-2 производства ООО «Метротекс» (Россия). Перепад давления при прохождении воздуха через образец поддерживался постоянным на уровне 49 Па. Оценивался расход воздуха в литрах в секунду через заданную площадь сечения маски. Для каждого образца проводили 10 измерений. Полученные результаты проверяли на наличие грубых промахов с помощью  $Q$ -критерия.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.4.1 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95%-ного доверительного интервала (95 % ДИ). Для сравнения групп по количественному показателю использовался критерий Фишера. Направление и сила корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования бактериальной фильтрации масок представлены в табл. 2.

Таблица 1  
Исследуемые виды масок

Вид маски	Описание вида маски
Медицинская	Одноразовая медицинская нетканая трехслойная (спанбонд / мейтблаун), с носовым зажимом, с заушными резинками
Хлопчатобумажная	Многоразовая немедицинская хлопчатобумажная двухслойная, без носового зажима, с заушными резинками, без клапана
Неопреновая	Многоразовая немедицинская неопреновая однослойная, без носового зажима, с заушными резинками, без клапана

Таблица 2  
Бактериальная фильтрация масок различного вида

Вид маски	Бактериальная фильтрация, %	
	Результаты исследования	Стандартное значение
Медицинская	85,00	$\geq 95^8$
Хлопковая	62,50	$\geq 50^9$
Неопреновая	93,75	$\geq 70^5$

<sup>7</sup> ГОСТ 12.4.136-84. Система стандартов безопасности труда. Средства индивидуальной защиты. Метод определения проницаемости микроорганизмами / утв. и введ. в действие Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 23.03.84 г. № 896 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200012741> (дата обращения: 09.11.2021).

<sup>8</sup> ГОСТ Р 58396-2019. Маски медицинские. Требования и методы испытаний / утв. и введ. в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 28 марта 2019 г. № 115-ст [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200163559> (дата обращения: 12.11.2021).

<sup>9</sup> AFNOR SPEC S76-001. Masque barrière. Guide d'exigence minimales, de méthode d'essais, de confection et d'usage [Barrier masks. Guide to minimum requirements, methods of testing, making and use] [Электронный ресурс] // AFNOR, 2020. – URL: <https://www.snof.org/sites/default/files/AFNORSPEC-S76-001-MasquesBarrieres.pdf> (дата обращения: 12.11.2021).

Таблица 3

## Анализ воздухопроницаемости в зависимости от вида маски

Вид маски	Воздухопроницаемость (дм <sup>3</sup> /м <sup>2</sup> с)			<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	95 % ДИ	<i>n</i>	
Медицинская	209,28 ± 8,75	198,42–220,14	10	<i>p</i> <sub>медицинская – хлопковая</sub> = 0,001 <i>p</i> <sub>неопреновая – хлопковая</sub> = 0,001
Хлопковая	397,85 ± 22,99	369,31–426,39	10	
Неопреновая	248,69 ± 52,73	183,22–314,17	10	

Примечание: *n* – количество образцов.

Бактериальная фильтрация всех исследуемых видов масок сопоставима между собой. Бактериальная фильтрация исследуемой медицинской маски не соответствовала стандартному значению. Установлено, что бактериальная фильтрация хлопчатобумажной маски является самой низкой среди всех тестируемых видов масок. Маска из неопрена оказалась менее проницаемой для бактерий, чем медицинская маска, изготовленная из спанбонда / мелтблэуна.

В многочисленных исследованиях, в которых в основном изучалась эффективность аэрозольной фильтрации масок, авторами установлено, что медицинская маска обладает лучшей защитой от возбудителя инфекции COVID-19 по сравнению с хлопчатобумажной маской и уступает только респираторам [14, 16–19]. По данным бразильских исследователей, фильтрация неопреновой маски не уступает медицинской [20].

Мы сравнили воздухопроницаемость разных видов масок (табл. 3, рисунок).

По результатам анализа воздухопроницаемости в зависимости от вида маски нами были установлены статистически значимые различия (*p* < 0,001, используемый метод: *F*-критерий Фишера).

Согласно требованиям<sup>10</sup> воздухопроницаемость материалов, имеющих непосредственный контакт с кожей человека, должна быть не менее 100 дм<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>с. Воздухопроницаемость всех тестируемых масок соответствует данному требованию. Установлено, что хлопчатобумажная маска является наиболее проницаемой для воздуха.

Наши результаты по оценке воздухопроницаемости сопоставимы с данными, полученными другими авторами. Например, воздухопроницаемость хлопчатобумажной маски также оказалась примерно в 2 раза выше, чем у медицинской маски, изготовленной из спанбонда / мелтблэуна [13]. Однако авторы из Бразилии показали, что воздухопроницаемость неопреновой маски крайне низка и не соответствует требованиям стандарта [20].

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи бактериальной фильтрации и воздухопроницаемости (табл. 4).

Наблюдаемая зависимость бактериальной фильтрации от воздухопроницаемости описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$y = -0,144x + 121,491,$$

где *y* – бактериальная фильтрация, *x* – воздухопроницаемость.

При уменьшении воздухопроницаемости на 1 дм<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>с следует ожидать увеличения бактериальной фильтрации на 0,144. Полученная модель объясняет 79,0 % наблюдаемой дисперсии бактериальной фильтрации.

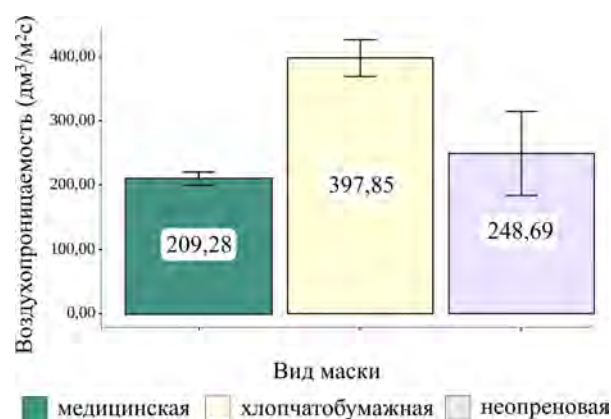


Рис. Анализ воздухопроницаемости в зависимости от вида маски

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи бактериальной фильтрации и воздухопроницаемости

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	<i>r</i> <sub>xy</sub>	теснота связи по шкале Чеддока	<i>p</i>
Бактериальная фильтрация – воздухопроницаемость	–0,889	Высокая	0,303

<sup>10</sup> ТР ТС 017/2011. О безопасности товаров легкой промышленности (с изменениями на 9 августа 2016 года) / утв. Решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 года № 876 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902320564> (дата обращения: 09.11.2021).

Полученные данные доказывают наличие зависимости между воздухопроницаемостью материала, из которого изготовлена маска, и коэффициентом его бактериальной фильтрации. Так, маска из неопрена характеризуется наибольшей бактериальной фильтрацией, но средней воздухопроницаемостью. Это может быть связано с более высокой гидрофобностью неопрена, по сравнению с хлопком, что препятствует проникновению микроорганизмов, распространяющихся по воздуху вместе с частицами воды.

**Ограничения исследования.** Мы не исследовали респираторы, поскольку ВОЗ рекомендует их только для медицинских работников, оказывающих помощь заболевшим в условиях, сопровождающихся образованием вирусного аэрозоля<sup>1</sup>, а не для ношения населением в целом. Кроме того, цена качественных респираторов, отвечающих требованиям международных стандартов и зарегистрированных в реестре медицинских изделий Росздравнадзора, достаточно высока, что не позволяет их широко использовать.

В дальнейшем необходимо исследовать маски каждого вида разных производителей. Целесообразно исследовать другие свойства масок, влияющие на

эффективность, комфорт и безопасность их использования в условиях вынужденного каждодневного применения: гигроскопичность, химический состав, изменение влажности и температуры кожи под маской и т.д.

**Выводы.** Самая высокая бактериальная фильтрация была отмечена у неопреновой маски (93,75 %), самая высокая воздухопроницаемость – у хлопчатобумажной маски ( $397,85 \pm 22,99 \text{ дм}^3/\text{м}^2\text{с}$ ).

Установлена и описана зависимость между бактериальной фильтрацией и воздухопроницаемостью ( $r = 0,889$ ,  $p = 0,3$ ).

По сочетанию изученных характеристик все маски сопоставимы с медицинской маской и могут использоваться как барьерное средство для снижения риска распространения инфекций, передающихся воздушно-капельным путем.

Необходимо дальнейшее изучение масок по совокупности большего числа характеристик эффективности, комфортности и безопасности.

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

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

### Список литературы

1. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological update and weekly operational update [Электронный ресурс] // World health organization. – 2021. – URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (дата обращения: 09.11.2021).
2. Clapham H.E., Cook A.R. Face masks help control transmission of COVID-19 // *Lancet Digit. Health.* – 2021. – Vol. 3, № 3. – P. e136–e137. DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00003-0
3. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis / D.K. Chu, E.A. Akl, S. Duda, K. Solo, S. Yaacoub, H.J. Schünemann, COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10242. – P. 1973–1987. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9
4. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of COVID-19, SARS-CoV-2 transmission, and COVID-19 mortality: systematic review and meta-analysis / S. Talic, S. Shah, H. Wild, D. Gasevic, A. Maharaj, Z. Ademi, X. Li, W. Xu [et al.] // *BMJ.* – 2021. – Vol. 375. – P. e068302. DOI: 10.1136/bmj-2021-068302
5. An evidence review of face masks against COVID-19 / J. Howard, A. Huang, Z. Lid, Z. Tufekci, V. Zdimal, H.-M. van der Westhuizen, A. von Delft, A. Price [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2021. – Vol. 118, № 4. – P. e2014564118. DOI: 10.1073/pnas.2014564118
6. Organizational measures aiming to combat COVID-19 in the Russian Federation: the first experience / V. Reshetnikov, O. Mitrokhin, N. Shepetovskaya, E. Belova, M. Jakovljevic // *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 571–576. DOI: 10.1080/14737167.2020.1823221
7. Recognition of aerosol transmission of infectious agents: a commentary / R. Tellier, Y. Li, B.J. Cowling, J.W. Tang // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 101. DOI: 10.1186/s12879-019-3707-y
8. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission / V. Stadnytskyi, C.E. Bax, A. Bax, P. Anfinrud // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2020. – Vol. 117, № 22. – P. 11875–11877. DOI: 10.1073/pnas.2006874117
9. Prather K.A., Wang C.C., Schooley R.T. Reducing transmission of SARS-CoV-2 // *Science.* – 2020. – Vol. 368, № 6498. – P. 1422–1424. DOI: 10.1126/science.abc6197
10. An accessible method for screening aerosol filtration identifies poor-performing commercial masks and respirators / K. Schilling, D.R. Gentner, L. Wilen, A. Medina, C. Buehler, L.J. Perez-Lorenzo, K.J.G. Pollitt, R. Bergemann [et al.] // *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* – 2020. – Vol. 31, № 6. – P. 943–952. DOI: 10.1038/s41370-020-0258-7
11. Kähler C.J., Hain R. Fundamental protective mechanisms of face masks against droplet infections // *J. Aerosol Sci.* – 2020. – Vol. 148. – P. 105617. DOI: 10.1016/j.jaerosci.2020.105617
12. A laboratory-based study examining the properties of silk fabric to evaluate its potential as a protective barrier for personal protective equipment and as a functional material for face coverings during the COVID-19 pandemic / A.F. Parlin, S.M. Stratton, T.M. Culley, P.A. Guerra // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 9. – P. e0239531. DOI: 10.1371/journal.pone.0239531

13. Performance of fabrics for home-made masks against the spread of COVID-19 through droplets: A quantitative mechanistic study / O. Aydin, B. Emon, S. Cheng, L. Hong, L.P. Chamorro, M.T.A. Saif // *Extreme Mech. Lett.* – 2020. – Vol. 40. – P. 100924. DOI: 10.1016/j.eml.2020.100924
14. Xi J., Si X.A., Nagarajan R. Effects of mask-wearing on the inhalability and deposition of airborne SARS-CoV-2 aerosols in human upper airway // *Phys. Fluids* (1994). – 2020. – Vol. 32, № 12. – P. 123312. DOI: 10.1063/5.0034580
15. Подходы к анализу эффективности средств защиты органов дыхания как мер снижения риска нарушения здоровья во время пандемии COVID-19 / Е.А. Шашина, Т.С. Исютина-Федоткова, В.В. Макарова, О.А. Груздева, О.В. Митрохин // *Анализ риска здоровью.* – 2021. – № 1. – С. 151–158. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.16
16. Evaluation of Cloth Masks and Modified Procedure Masks as Personal Protective Equipment for the Public During the COVID-19 Pandemic / P.W. Clapp, E.E. Sickbert-Bennett, J.M. Samet, J. Berntsen, K.L. Zeman, D.J. Anderson, D.J. Weber, W.D. Bennett, US Centers for Disease Control and Prevention Epicenters Program // *JAMA Intern. Med.* – 2021. – Vol. 181, № 4. – P. 463–469. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.8168
17. Household Materials Selection for Homemade Cloth Face Coverings and Their Filtration Efficiency Enhancement with Triboelectric Charging / M. Zhao, L. Liao, W. Xiao, X. Yu, H. Wang, Q. Wang, Y.L. Lin, F.S. Kilinc-Balci [et al.] // *Nano Lett.* – 2020. – Vol. 20, № 7. – P. 5544–5552. DOI: 10.1021/acs.nanolett.0c02211
18. Mathematical assessment of the impact of non-pharmaceutical interventions on curtailing the 2019 novel Coronavirus / C.N. Ngonghala, E. Iboi, S. Eikenberry, M. Scotch, C.R. MacIntyre, M.H. Bonds, A.B. Gumel // *Math. Biosci.* – 2020. – Vol. 325. – P. 108364. DOI: 10.1016/j.mbs.2020.108364
19. Kim M.N. What Type of Face Mask Is Appropriate for Everyone-Mask-Wearing Policy amidst COVID-19 Pandemic? // *J. Korean Med. Sci.* – 2020. – Vol. 35, № 20. – P. e186. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e186
20. Filtration efficiency of a large set of COVID-19 face masks commonly used in Brazil / F.G. Morais, V.K. Sakano, L.N. de Lima, M.A. Franco, D.C. Reis, L.M. Zanchetta, F. Jorge, E. Landulfo [et al.] // *Aerosol Science and Technology.* – 2021. – Vol. 55, № 9. – P. 1–15. DOI: 10.1080/02786826.2021.1915466

*Оценка бактериальной фильтрации и воздушной проницаемости масок, используемых населением во время пандемии COVID-19 / Е.А. Шашина, Е.В. Белова, О.А. Груздева, А.Ю. Скопин, С.В. Андреев, Ю.В. Жернов, А.В. Жукова, Т.С. Исютина-Федоткова, В.В. Макарова, О.В. Митрохин // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 93–100. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.09*

UDC 614.446.1: 578.834.1

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.09.eng



Research article

## ASSESSMENT OF BACTERIAL FILTRATION AND AIR PERMEABILITY OF FACE MASKS USED BY PEOPLE DURING THE COVID-19 PANDEMIC

**E.A. Shashina<sup>1</sup>, E.V. Belova<sup>1</sup>, O.A. Gruzdeva<sup>2</sup>, A.Y. Skopin<sup>1,3</sup>, S.V. Andreev<sup>4,5</sup>, Y.V. Zhernov<sup>1</sup>, A.V. Zhukova<sup>1</sup>, T.S. Isiutina-Fedotkova<sup>1</sup>, V.V. Makarova<sup>1</sup>, O.V. Mitrokhin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Bldg. 2, 8 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation

<sup>3</sup>Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, 2 Semashko Str., Mytishchi, Moscow region, Russian Federation

<sup>4</sup>Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies of Russian Technological University, 86 Vernadsky ave., Moscow, 119454, Russian Federation

<sup>5</sup>Scientific Research Disinfectology Institute, 8 Nauchnyi proezd, Moscow, 117246, Russian Federation

*The pandemic caused by SARS-CoV-2 remains a serious threat to human health. Non-specific protection measures including face masks are an effective way to reduce risks of the infection spread. Face masks have different protective capacities and their effectiveness depends on an extent to which a material a mask is made of can retain droplets and aerosol particles containing the virus. Bacterial filtration can be used as an indicator showing how effectively a mask protects from contagion and air permeability can be used to estimate how comfortable it is to wear it.*



Our research aim was to comparatively assess effectiveness and comfort in wearing provided by masks which were most frequently used by people during the pandemic.

We examined medical, cotton, and neoprene masks. Bacterial filtration was determined in accordance with the procedure stipulated in the State Standard GOST 12.4.136-84. Air permeability was estimated by determining how thin air was with VTPM-2 device produced by "Metroteks" LLC. All the data were statistically analyzed with StatTech v. 2.4.1 software package. We calculated quantitative indicators ( $M \pm SD$ , 95 % CI for normal distribution), Fischer's test (comparison between groups as per quantitative indicators) and Spearman's rank correlation coefficient (directions and intensity of correlations). We developed our predictive model using linear regression.

The research results indicate that the neoprene mask tends to have the highest bacterial filtration; the cotton mask, the highest air permeability. We detected a correlation between bacterial filtration and air permeability.

All masks are quite comparable to a medical one as per all their combined examined characteristics and can be used as a barrier for mitigating risks of droplet infections spread. It is advisable to further investigate face masks with concentrating on more characteristics of their effectiveness, comfort in wearing and safety.

**Key words:** face mask, COVID-19, bacterial filtration, air permeability, cotton mask, neoprene mask, medical mask, statistical analysis.

## References

1. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological update and weekly operational update. World health organization, 2021. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (09.11.2021).
2. Clapham H.E., Cook A.R. Face masks help control transmission of COVID-19. *Lancet Digit. Health*, 2021, vol. 3, no. 3, pp. e136–e137. DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00003-0
3. Chu D.K., Akl E.A., Duda S., Solo K., Yaacoub S., Schünemann H.J. COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10242, pp. 1973–1987. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9
4. Talic S., Shah S., Wild H., Gasevic D., Maharaj A., Ademi Z., Li X., Xu W. [et al.]. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of COVID-19, SARS-CoV-2 transmission, and COVID-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2021, vol. 375, pp. e068302. DOI: 10.1136/bmj-2021-068302
5. Howard J., Huang A., Lid Z., Tufekci Z., Zdimar V., van der Westhuizen H.-M., von Delft A., Price A. [et al.]. An evidence review of face masks against COVID-19. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2021, vol. 118, no. 4, pp. e2014564118. DOI: 10.1073/pnas.2014564118
6. Reshetnikov V., Mitrokhin O., Shepetovskaya N., Belova E., Jakovljevic M. Organizational measures aiming to combat COVID-19 in the Russian Federation: the first experience. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, 2020, vol. 20, no. 6, pp. 571–576. DOI: 10.1080/14737167.2020.1823221
7. Tellier R., Li Y., Cowling B.J., Tang W.J. Recognition of aerosol transmission of infectious agents: a commentary. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 101. DOI: 10.1186/s12879-019-3707-y

© Shashina E.A., Belova E.V., Gruzdeva O.A., Skopin A.Y., Andreev S.V., Zhernov Y.V., Zhukova A.V., Isiutina-Fedotkova T.S., Makarova V.V., Mitrokhin O.V., 2022

**Ekaterina A. Shashina** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the General Hygiene Department (e-mail: [shashina\\_e\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:shashina_e_a@staff.sechenov.ru); tel.: +7 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5294-6813>).

**Elena V. Belova** – Assistant at the General Hygiene Department (e-mail: [belova\\_e\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:belova_e_v@staff.sechenov.ru); tel.: +7 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2134-6348>).

**Olga A. Gruzdeva** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Epidemiology Department (e-mail: [epidmapo@mail.ru](mailto:epidmapo@mail.ru); tel.: +7 (495) 455-90-91; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1244-1925>).

**Anton Yu. Skopin** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the General Hygiene Department; Head of the Department for Scientific Support of Laboratory Research of Products and Environmental Objects (e-mail: [skopin\\_a\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:skopin_a_yu@staff.sechenov.ru); tel.: +7 (499) 248-51-55; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7711-9489>).

**Sergey V. Andreev** – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor at the Analytical Chemistry Department; Head of the Laboratory of Chemical Research of Disinfectants (e-mail: [nautilusser@gmail.com](mailto:nautilusser@gmail.com); tel.: +7 (915) 177-45-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2405-9931>).

**Yury V. Zhernov** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor at the General Hygiene Department (e-mail: [zhernov\\_yu\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:zhernov_yu_v@staff.sechenov.ru); tel.: +7 (499) 256-71-15; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8734-5527>).

**Anastasia V. Zhukova** – Postgraduate Student at the Department of Microbiology, Virology and Immunology (e-mail: [zhukova\\_a\\_v1@student.sechenov.ru](mailto:zhukova_a_v1@student.sechenov.ru); tel.: +7 (495) 629-75-79; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1691-6481>).

**Tatiana S. Isiutina-Fedotkova** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the General Hygiene Department (e-mail: [isiutina-fedotkova\\_t\\_s@staff.sechenov.ru](mailto:isiutina-fedotkova_t_s@staff.sechenov.ru); tel.: +7 (499) 248-51-55; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8423-9243>).

**Valentina V. Makarova** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the General Hygiene Department (e-mail: [makarova\\_v\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:makarova_v_v@staff.sechenov.ru); tel.: +7 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7213-4265>).

**Oleg V. Mitrokhin** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the General Hygiene Department (e-mail: [mitrokhin\\_o\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:mitrokhin_o_v@staff.sechenov.ru); tel.: +7 (499) 248-53-85; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6403-0423>).

8. Stadnytskyi V., Bax C.E., Bax A., Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2020, vol. 117, no. 22, pp. 11875–11877. DOI: 10.1073/pnas.2006874117
9. Prather K.A., Wang C.C., Schooley R.T. Reducing transmission of SARS-CoV-2: Masks and testing are necessary to combat asymptomatic spread in aerosols and droplets. *Science*, 2020, vol. 368, no. 6498, pp. 1422–1424. DOI: 10.1126/science.abc6197
10. Schilling K., Gentner D.R., Wilen L., Medina A., Buehler C., Perez-Lorenzo L.J., Pollitt K.J.G., Bergemann R. [et al.]. An accessible method for screening aerosol filtration identifies poor-performing commercial masks and respirators. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 2020, vol. 31, no. 6, pp. 943–952. DOI: 10.1038/s41370-020-0258-7
11. Kähler C.J., Hain R. Fundamental protective mechanisms of face masks against droplet infections. *J. Aerosol Sci.*, 2020, vol. 148, pp. 105617. DOI: 10.1016/j.jaerosci.2020.105617
12. Parlin A.F., Stratton S.M., Culley T.M., Guerra P.A. A laboratory-based study examining the properties of silk fabric to evaluate its potential as a protective barrier for personal protective equipment and as a functional material for face coverings during the COVID-19 pandemic. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 9, pp. e0239531. DOI: 10.1371/journal.pone.0239531
13. Aydin O., Emon B., Cheng S., Hong L., Chamorro L.P., Saif M.T.A. Performance of fabrics for home-made masks against the spread of COVID-19 through droplets: A quantitative mechanistic study. *Extreme Mech. Lett.*, 2020, vol. 40, pp. 100924. DOI: 10.1016/j.eml.2020.100924
14. Xi J., Si X.A., Nagarajan R. Effects of mask-wearing on the inhalability and deposition of airborne SARS-CoV-2 aerosols in human upper airway. *Phys. Fluids*, 1994, 2020, vol. 32, no. 12, pp. 123312. DOI: 10.1063/5.0034580
15. Shashina E.A., Isiutina-Fedotkova T.S., Makarova V.V., Gruzdeva O.A., Mitrokhin O.V. Approaches to analyzing efficiency of respiratory protective equipment as a way to reduce health risks during COVID-19 pandemic. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 1, pp. 151–158. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.16.eng
16. Clapp P.W., Sickbert-Bennett E.E., Samet J.M., Berntsen J., Zeman K.L., Anderson D.J., Weber D.J., Bennett W.D. US Centers for Disease Control and Prevention Epicenters Program. Evaluation of Cloth Masks and Modified Procedure Masks as Personal Protective Equipment for the Public during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Intern. Med.*, 2021, vol. 181, no. 4, pp. 463–469. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.8168
17. Zhao M., Liao L., Xiao W., Yu X., Wang Q., Lin Y.L., Kilinc-Balci F.S. [et al.]. Household Materials Selection for Homemade Cloth Face Coverings and Their Filtration Efficiency Enhancement with Triboelectric Charging. *Nano Lett.*, 2020, vol. 20, no. 7, pp. 5544–5552. DOI: 10.1021/acs.nanolett.0c02211
18. Ngonghala C.N., Iboi E., Eikenberry S., Scotch M., MacIntyre C.R., Bonds M.H., Gumel A.B. Mathematical assessment of the impact of non-pharmaceutical interventions on curtailing the 2019 novel Coronavirus. *Math. Biosci.*, 2020, vol. 325, pp. 108364. DOI: 10.1016/j.mbs.2020.108364
19. Kim M.N. What Type of Face Mask Is Appropriate for Everyone-Mask-Wearing Policy amidst COVID-19 Pandemic? *J. Korean Med. Sci.*, 2020, vol. 35, no. 20, pp. e186. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e186
20. Morais F.G., Sakano V.K., de Lima L.N., Franco M.A., Reis D.C., Zanchetta L.M., Jorge F., Landulfo E. [et al.]. Filtration efficiency of a large set of COVID-19 face masks commonly used in Brazil. *Aerosol Science and Technology*, 2021, vol. 55, no. 9, pp. 1–15. DOI: 10.1080/02786826.2021.1915466

Shashina E.A., Belova E.V., Gruzdeva O.A., Skopin A.Y., Andreev S.V., Zhernov Y.V., Zhukova A.V., Isiutina-Fedotkova T.S., Makarova V.V., Mitrokhin O.V. Assessment of bacterial filtration and air permeability of face masks used by people during the COVID-19 pandemic. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 93–100. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.09.eng

Получена: 17.11.2021

Одобрена: 21.02.2022

Принята к публикации: 11.03.2022



## БИЛЬГАРЦИОЗ *SCHISTOSOMA HAEMATOBIIUM* ВО ВРЕМЯ ЗИМОВКИ НА ЗЕМЛЕ АДЕЛИ (ADELIE LAND): РИСКИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И ОПЕРАЦИОННЫЕ РИСКИ В АНТАРКТИКЕ

А. Бюге

Французский национальный центр научных исследований, Университет Клод Бернар Лион 1, Франция, 69622, г. Виллербан

*С декабря 1970 г. по январь 1972 г. автор принял участие в 21-й французской антарктической экспедиции в качестве доктора на станции Dumont d'Urville. В период работы автор диагностировал мочевого бильгарциоз Schistosoma haematobium у участника зимовки, который с момента прибытия на станцию страдал болями в правом подвздошье. Ранее пациент участвовал в экспедиции в западноафриканском буше. После поездки появились жалобы на здоровье, но, несмотря на них, заболевание не было диагностировано до начала работы в Антарктике. Микроскопическое исследование выявило яйца Schistosoma haematobium в моче. Так как на станции отсутствовали лекарства против бильгарциоза, пациент получал симптоматическое лечение антисептиками и антибиотиками против мочевых инфекций, гемостатическими и антигистаминными препаратами для уменьшения количества яиц, откладываемых паразитами в стенках мочевого пузыря, и для последующего подавления воспалительных реакций. Девять месяцев спустя специфическое средство против паразитов, ниридазол в таблетках, было доставлено на американском военном самолете, приземлившемся на континенте неподалеку от французской станции. Пациент получил три таблетки ниридазола в течение одной недели. Он вернулся в Париж в марте 1972 года. Медицинское обследование не выявило никаких изменений в мочевом пузыре и мочевыводящих путях. Пациент больше никогда не жаловался на похожие проблемы со здоровьем.*

*Содержатся рекомендации, как избежать личных и / или операционных рисков, вызванных подобными тропическими инфекциями, во время антарктических экспедиций.*

**Ключевые слова:** Земля Адели, Антарктика, зимовка, *Schistosoma haematobium*, ниридазол, медицинские риски.

Во время работы на полярных станциях врачи сталкиваются с уникальными медицинскими проблемами, связанными со здоровьем участников экспедиций. Это может привести к возникновению индивидуального и / или группового риска, в особенности, если такая ситуация выявляется уже после завершения летнего периода, когда начинается именно зимовка. Никакого доступа к внешним ресурсам нет, а эвакуация пациента иногда оказывается невозможной. Помимо этого, набор лекарств на станциях ограничен, что увеличивает риски и сложность задачи.

Изложен анализ исключительного и даже «экзотического» клинического случая бильгарциоза *Schistosoma haematobium*, с которым автор столкнулся в своей врачебной практике, когда участвовал

в 21-й французской полярной экспедиции на Земле Адели на станции Dumont d'Urville в Антарктиде (Станция DDU, 66° 40' ю.ш., 140° 01' в.д., рисунок) в период с декабря 1970 г. по январь 1972 г. [1].

16 января 1971 г. 29-летний механик станции обратился к автору за медицинской помощью. Ему предстояло зимовать на станции DDU до конца декабря и принимать участие в летних работах в январе и феврале 1972 г. Его предыдущий полярный опыт был получен в 1967 г., когда он входил в состав участников Второй международной гляциологической экспедиции в Гренландию. Как волонтер, он прошел полную процедуру оценки перед экспедицией, включая медицинское обследование в военном госпитале Val-de-Grâce в Париже (19 марта 1970 г.), во время которого было выявлено лишь

© Бюге А., 2022

**Бюге Ален** – доктор медицинских наук, профессор школы Валь-де-Грас, приглашенный научный сотрудник отдела исследования малярии (e-mail: a.buguet21@gmail.com; тел.: + 33-680-017-471; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8346-828X>).



Рис. Станция Дюмон-д'Юрвиль на Земле Адели (рисунок предоставлен автором статьи)

незначительное повышение уровня эозинофильных полиморфноядерных клеток в крови (222/мл). Пациент рошел отбор и согласился на добровольную «превентивную» аппендэктомия в октябре 1970 г. Подобные рекомендации не редкость для Французской полярной медицинской службы после случая в 1961 г., когда во время зимовки на советской антарктической станции Новолазаревская у врача Леонида Рогозова развился острый аппендицит, и ему пришлось самостоятельно себя прооперировать [2].

В течение нескольких месяцев после лета 1969 г. пациент замечал следы крови в моче, появились боли и зуд в промежности, учащенное мочеиспускание. Тем не менее мужчина не придавал этому особого значения. 16 февраля 1971 г. он пожаловался на зуд в промежности, учащенное мочеиспускание и тупую боль в правом подвздошье. При этом пациент отмечал, что в последнее время симптомы ухудшились. При обследовании больного не обнаружено никаких признаков патологии, и доктор счел симптомы следствием тяжелой работы, связанной с приготовлением к зимовке.

**Диагностирование бильгарциоза.** 1 марта пациент упомянул, что восемь месяцев проработал в Западной Африке, с октября 1968 г. по май 1969 г. Его наняли как механика и водителя в натурной экспедиции, организованной Французским национальным институтом географии (французский акроним IGN) на границе Мали и Сенегала. Он отвечал за безопасность экспедиционного транспорта во время пересечения реки Фалеме. Автор сам провел несколько лет в Африке и не так давно закончил курс по изучению тропических заболеваний в ин-

ституте тропической медицины Pharo в Марселе, поэтому предположил, что пациент, возможно, заражен *Schistosoma haematobium*.

Автор вызвал пациента в госпиталь и взял анализ мочи. В наличии в лаборатории имела только старая ручная центрифуга. Образец мочи был помещен в нее на 5 мин для центрифугирования при 4000 об./мин. Микроскопическое исследование центрифугированного образца выявило многочисленные яйца *Schistosoma haematobium* с их характерным апикальным гребнем. Жизнеспособность яиц была проверена под микроскопом путем добавления капли теплой воды, что мгновенно привело к выходу мирацидиев, легко обнаруживаемых с помощью световой рефракции. Автор пришел к выводу, что пациент находится на второй стадии отложения яиц данными мочевыми паразитами. Он вызвал пациента, показал ему яйца и провел демонстративный тест с теплой водой. Рентген органов малого таза не выявил утолщения стенок мочевого пузыря или кальциноза. Специфическое лечение против паразитов было невозможно, так как на станции отсутствовал ниридазол или любое другое средство против паразитов (praziquantel еще не был одобрен в качестве препарата для лечения людей).

Судно Thala Dan, переданное в распоряжение Французской полярной экспедиции для снабжения станции DDU, прибыло 2 марта 1971 г. для того, чтобы доставить участников летней экспедиции обратно на Тасманию. На борту присутствовал главный врач Французской полярной экспедиции, целью которого было провести трехдневную инспекцию на станции. Автор описал ему случай пациента и ука-

зал на потенциальный риск воспалительного гранулематоза, который впоследствии мог перейти в рак.

**Симптоматическое паллиативное лечение во время зимовки.** Со стороны руководителей экспедиции на автора было оказано сильное давление с целью найти способ оставить работника на станции, так как он обладал ценным опытом полярной работы, особенно в управлении снегоходами M29. Было принято решение, что пациент останется на зимовку на станции DDU. После получения инструкций от директора института Pharo в Марселе пациенту было назначено симптоматическое лечение. Для уменьшения кладки яиц в стенках мочевого пузыря были применены различные препараты, имеющиеся в наличии на станции: антисептики и антибиотики против инфекций мочевыводящих путей (сульфаметизол, тетрациклин), гемостатики и антигистаминные препараты. К концу зимовки запас данных препаратов был практически на исходе [3]. Количество яиц *Schistosoma haematobium* в мочевых путях подсчитывалось еженедельно с использованием лабораторного микроскопа для подтверждения того, что стенки мочевого пузыря были проницаемы для них.

В течение зимовки симптомы значительно смягчились, за исключением тупой боли в правом подвздошье, которая постепенно уменьшилась к середине апреля. Иногда возникали короткие приступы острой боли. Уровень эозинофилов в крови оставался высоким – 400 кл/мл. После того, как пациент в июне самовольно прервал лечение на месяц, он опять пожаловался на боли, а в моче обнаружилась кровь в виде маленьких сгустков. Жизнеспособные яйца (тест с теплой водой) обнаруживались по-прежнему. Симптоматическое лечение возобновилось в июле 1971 г., но в августе снова было прервано пациентом. В следующий раз больной обратился за помощью в сентябре 1971 г., поскольку был обеспокоен наличием крови в моче после дефекации. Количество крови в моче снизилось после трех недель симптоматического лечения.

**Специфическое антипаразитологическое лечение.** 1 ноября 1971 г. американский военный самолет Navy Lockheed LC-130 Hercules приземлился на участке континентального плато, принадлежащем Французскому антарктическому гляциологическому проекту и расположенном в 10 км от станции DDU [4]. Команда проекта передала препарат ниридазол, необходимый для лечения пациента. Лечение началось 18 ноября. В его рамках пациент принимал по одной таблетке ежедневно в

течение трех дней, при этом симптоматическое лечение сохранялось [5].

25 ноября рентген выявил увеличение стенок мочевого пузыря и мочеточников справа. Не было отмечено никаких нежелательных нервно-психологических или сердечных эффектов [6]. Боли в правом подвздошье и кровь в моче исчезли в течение двух недель. 7 декабря 1971 г. симптомы отсутствовали, а в образцах мочи пациента больше не обнаруживались яйца *Schistosoma haematobium*.

Автор покинул станцию DDU в начале января 1972 г. и вернулся во Францию, на станции его заменил другой специалист. Пациент продолжил работу на станции DDU во время летней кампании, которая завершилась в начале марта 1972 г. Поскольку симптомов болезни у него не было, за помощью к новому специалисту он не обращался.

В апреле после возвращения во Францию пациент обратился в медицинскую службу Французской полярной экспедиции в Париже. Он был обследован в госпитале Pitié-Salpêtrière<sup>1</sup>. Яйца *Schistosoma haematobium* не были обнаружены в его моче, уровень эозинофилов снизился до 2 % от общего количества белых кровяных клеток. Специфические серологические исследования выявили остаточные уровни антител. Цистоскопия и внутривенная урография не показали никаких повреждений.

Пациент с тех пор больше не жаловался на подобные симптомы [7]. В частности, не было никаких осложнений, связанных с кладкой яиц: отложений кальция в стенках мочевого пузыря или мочеточника; опухолей, рубцевания или склероза шейки мочевого пузыря; камней в мочевом пузыре или мочеточниках; стеноза отверстий мочеточников; рака мочевого пузыря. Возможно, это стало результатом применения симптоматического лечения, поддерживающего проницаемость стенок мочевого пузыря для яиц, что препятствовало их кладке.

**Заключение и важные аспекты снижения личных и операционных рисков.** Автор решил поделиться информацией о данном уникальном случае бильгарциоза *Schistosoma haematobium*, поскольку он является историческим «экзотическим» случаем в медицинской практике в Антарктиде, который вызвал как личный риск для пациента, так и операционный риск для всей экспедиционной команды.

Далее приведены ключевые аспекты риска для здоровья и операционных рисков, связанных с подобным заболеванием, возникшим в небольшой группе людей, изолированных от мира на станции в Антарктиде:

<sup>1</sup> Cazal F. Aspects médicaux des expéditions françaises dans l'Antarctique et le Subantarctique: Doctoral Medicine dissertation. – Paris, 1974. – 90 p.

– данный паразит распространен исключительно в Африке, а также в Южном и Восточном Средиземноморье. Помимо описанного случая, бильгарциоз никогда не встречался в Антарктиде. Данный же случай возник по причине предшествующего участия пациента в экспедиции в Западной Африке;

– оценка риска здоровью для тропических заболеваний в ходе медицинского обследования кандидатов для участия в полярных экспедициях должна включать в себя простой опрос об их прошлой работе и проживании на территориях, где распространены такие болезни;

– решение применить симптоматическое паллиативное лечение в течение нескольких месяцев, как оказалось, помогло смягчить заболевание при отсутствии специфических препаратов против паразитов. Лечение не произвело никаких вредных побочных эффектов на здоровье пациента;

– с точки зрения пациента, решение о сохранении его рабочего места в экспедиции при условии симптоматического лечения бильгарциоза и последующего специфического лечения, когда оно стало доступным, было верным. Оно позволило ему закончить зимовку и обеспечило развитие профессиональной карьеры;

– данный случай показывает, как могут неожиданно возникнуть уникальные риски для здоровья. Это сложный вызов для медицинской службы, не имеющей широкого доступа к медицинским ресурсам.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность пациенту за согласие разгласить детали его медицинского случая. Он также выражает благодарность за помощь и поддержку своему другу профессору Жану Риволье, к сожалению, уже скончавшемуся, который создал Медицинскую службу французских полярных экспедиций и французской австралийской и антарктической территории (ТААФ). Автор выражает благодарность профессору М.В. Радомски из Университета Торонто за редактирование рукописи и доктору Жаку Рейсу из Университета Страсбурга за его ценные комментарии. Автор также обязан г-ну Пьеру де Шат-Тьеру за возможность воспользоваться одним из его акварельных набросков, выполненных в 1970–1972 гг. во время зимовья на станции Дюмон-Дюрвиля.

**Финансирование.** Хотя исследование и не получило поддержку из каких-либо определенных источников, автор признает, что получил традиционную поддержку и последующую помощь от Terres australes et antarctiques françaises (ТААФ) и Expéditions polaires françaises – Missions Paul-Emile Victor во время зимовья в 1970–1972 гг. на станции Дюмон-Дюрвиля в Земле Адели.

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

### Список литературы

1. International Antarctic Glaciological Project // Polar Record. – 1971. – Vol. 15, № 98. – P. 829–833. DOI: 10.1017/S0032247400062033
2. Rogozov V., Bermel N. Auto-appendectomy in the Antarctic: case report // BMJ. – 2009. – Vol. 339. – P. b4965. DOI: 10.1136/bmj.b4965
3. Buguet A. Rapport d'activité médicale de la 21<sup>e</sup> expédition polaire française. – 1972.
4. Evans S., Drewry D.J., Robin G. de Q. Radio-echo sounding in Antarctica, 1971–2 // Polar Record. – 1972. – Vol. 16, № 101. – P. 207–212. DOI: 10.1017/S003224740006280X
5. Wolfe H.L. Treatment of urinary schistosomiasis with niridazole (Ambilhar) in 576 African schoolchildren // Lancet. – 1967. – Vol. 289, № 7486. – P. 350–354. DOI: 10.1016/S0140-6736(67)92894-2
6. McMahon J.E. A report on the side effects of ambilhar (niridazole) and the effect of antihistamines and aspirin on these reactions // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1967. – Vol. 61, № 5. – P. 648–652. DOI: 10.1016/0035-9203(67)90127-7
7. Fall B., Sow Y., Traoré A., Ondo C.Z., Diagana M., Sarr A., Sine B., Faye S.T. [et al.]. Clinical and pathological aspects of the sequelae of urogenital schistosomiasis: findings regarding 43 cases // Int. J. Clin. Urol. – 2019. – Vol. 3, № 1. – P. 10–14. DOI: 10.11648/j.ijcu.20190301.13

Бюге А. Бильгарциоз *Schistosoma haematobium* во время зимовки на Земле Адели (Adelie Land): риски для здоровья и операционные риски в Антарктике // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 101–105. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.10

UDC 614.446

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.10.eng

Read  
online

Research article

**SCHISTOSOMA HAEMATOBIIUM BILHARZIASIS DURING OVERWINTERING IN ADELIE LAND: HEALTH AND OPERATIONAL RISK IN ANTARCTICA****A. Buguet**

Malaria Research Unit, Claude-Bernard Lyon-1 University, Villeurbanne, 69622, France

While serving from December 1970 to January 1972 as a medical doctor of the 21<sup>st</sup> French Polar Expedition in Adelie Land, Antarctica, at Dumont d'Urville Station, the author diagnosed *Schistosoma haematobium* urinary bilharziasis in a winterer who suffered from pain in the right iliac fossa, at the beginning of the overwintering. The patient had participated in a bush investigation in West Africa, but, despite his complaints, the illness had not been diagnosed prior to the Antarctic expedition. Microscopic examination revealed *Schistosoma haematobium* eggs in the urine centrifugation deposit. In the absence of anti-bilharziasis medication, the patient was treated symptomatically with urinary antiseptic or antibiotic, hemostatic and antihistamine medications to palliate the egg deposition in the bladder wall and the subsequent induction of inflammatory reactions. Nine months later, a US Navy plane landed on the continent in the vicinity of the French Station and delivered the specific parasiticide niridazole tablets. The patient received three niridazole tablets per day during one week. He returned to Paris in March 1972. Exploratory medical tests did not reveal any bladder or urinary tract alteration. He never since complained of any related problem. Recommendations are provided to avoid personal and / or operational risks due to such tropical infectious diseases during Antarctic expeditions.

**Key words:** Adelie Land, Antarctic, overwintering, *Schistosoma haematobium*, niridazole, medical risks.

**References**

1. International Antarctic Glaciological Project. *Polar Record*, 1971, vol. 15, no. 98, pp. 829–833. DOI: 10.1017/S0032247400062033
2. Rogozov V., Bermel N. Auto-appendectomy in the Antarctic: case report. *BMJ*, 2009, vol. 339, pp. b4965. DOI: 10.1136/bmj.b4965
3. Buguet A. Rapport d'activité médicale de la 21<sup>e</sup> expédition polaire française, 1972 (in French).
4. Evans S., Drewry D.J., Robin G. de Q. Radio-echo sounding in Antarctica, 1971–72. *Polar Record*, 1972, vol. 16, no. 101, pp. 207–212. DOI: 10.1017/S003224740006280X
5. Wolfe H.L. Treatment of urinary schistosomiasis with niridazole (Ambilhar) in 576 African schoolchildren. *Lancet*, 1967, vol. 289, no. 7486, pp. 350–354. DOI: 10.1016/S0140-6736(67)92894-2
6. McMahon J.E. A report on the side effects of ambilhar (niridazole) and the effect of antihistamines and aspirin on these reactions. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1967, vol. 61, no. 5, pp. 648–652. DOI: 10.1016/0035-9203(67)90127-7
7. Fall B., Sow Y., Traoré A., Ondo C.Z., Diagana M., Sarr A., Sine B., Faye S.T. [et al.]. Clinical and pathological aspects of the sequelae of urogenital schistosomiasis: findings regarding 43 cases. *Int. J. Clin. Urol.*, 2019, vol. 3, no. 1, pp. 10–14. DOI: 10.11648/j.jcu.20190301.13

Buguet A. *Schistosoma haematobium* bilharziasis during overwintering in Adelie Land: health and operational risk in Antarctica. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 101–105. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.10.eng

Получена: 27.02.2022

Одобрена: 11.03.2022

Принята к публикации: 14.03.2022

© Buguet A., 2022

**Alain Buguet** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Val-de-Grâce School, Invited Scientist at the Malaria Research Unit (e-mail: a.buguet21@gmail.com; tel.: + 33-680-017-471; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8346-828X>).



Научная статья

## ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАЦИИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

В.И. Сергеев<sup>1</sup>, Л.Г. Кудрявцева<sup>2</sup>, П.В. Лазарьков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

<sup>2</sup>Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, Россия, 614013, г. Пермь, ул. Жукова, 35

Основной клинической формой внутрибольничных гнойно-септических инфекций у пациентов отделения анестезиологии и реанимации (ОАиР) кардиохирургических стационаров является внутрибольничная пневмония (ВП). Факторы риска ВП в таких условиях, в частности роль искусственной вентиляции легких (ИВЛ), остаются недостаточно изученными. В связи с этим проанализирована эпидемиологическая роль ИВЛ в формировании ВП среди детей и взрослых в условиях отделения реанимации кардиохирургического стационара. Изучены медицинские карты 5318 пациентов (503 детей и 4815 взрослых), оперированных за год по поводу врожденной и приобретенной патологии сердечно-сосудистой системы. Внутрибольничную пневмонию выявляли в соответствии с эпидемиологическим стандартным определением случая инфекции. Кроме того, учитывали донозологические формы ВП, то есть такие состояния пациентов, когда уже имеются отдельные патологические симптомы, характерные для гнойно-септических инфекций, но их совокупность еще недостаточна для постановки диагноза типичной пневмонии в соответствии со стандартным определением случая. Статистическую обработку материалов проводили путем расчета критерия согласия  $\chi^2$ . Установлено, что в условиях кардиохирургического стационара большинство случаев ВП возникает у больных, наблюдающихся после операции в отделении реанимации. Подтверждена роль ИВЛ в качестве ведущего фактора риска пневмонии. Выявлен более высокий уровень заболеваемости ВП детей, чем взрослых. Показано, что ведущим возбудителем ВП является *Klebsiella pneumoniae*. Доказано, что эндогенными факторами риска развития внутрибольничной пневмонии у пациентов ОАиР кардиохирургического стационара являются, в частности, фоновые болезни органов дыхания и центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** кардиохирургический стационар, отделение анестезиологии и реанимации, внутрибольничная пневмония, группы риска, этиология, роль искусственной вентиляции легких.

К медицинским подразделениям, в которых имеется высокий риск возникновения внутрибольничных гнойно-септических инфекций, относятся отделения реанимации и интенсивной терапии [1, 2]. В этих отделениях основной клинической формой таких инфекций является внутрибольничная пневмония (ВП) [3, 4]. ВП возникает у пациентов в 9–65 % случаев [5–7], а ведущим возбудителем чаще всего оказывается *Klebsiella pneumoniae* [8].

В реанимационных отделениях ВП нередко связана с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В этом случае принято говорить о развитии ИВЛ-ассоциированной или вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) [2, 7, 9]. Предполагается, что искусственные дыхательные пути, созданные с помощью аппарата ИВЛ, снижают эффективность акта глотания. Бактерии напрямую попадают в нижние дыхательные пути или проходят

© Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Лазарьков П.В., 2022

**Сергеев Виктор Иванович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и гигиены (e-mail: viktor-sergevnin@mail.ru; тел.: 8 (342) 233-40-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2729-2248>).

**Кудрявцева Лариса Геннадьевна** – кандидат медицинских наук, заведующий эпидемиологическим отделом (e-mail: kudryavcevalg@mail.ru; тел.: 8 (342) 239-87-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2707-0768>).

**Лазарьков Петр Владимирович** – сердечно-сосудистый хирург; аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии (e-mail: petr08@mail.ru; тел.: 8 (342) 239-87-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7165-9134>).



через щель между стенкой трахеальной трубки и дыхательными путями, что приводит к инфекции. Кроме того, длительная вентиляция увеличивает риск заражения дыхательных путей от увлажнителей и контуров вентиляции [7].

Заболеемость вентилятор-ассоциированной пневмонией колеблется от 5 до 80 % (в зависимости от количества больных, степени тяжести болезни и продолжительности ИВЛ) [10]. При этом после двух недель проведения ИВЛ частота возникновения ВП приближается к 80–100 %. Стратифицированный показатель инцидентности ВП на 1000 ИВЛ-дней в ОРИТ колеблется от 9,1 до 52,7 [10–12].

Имеются отдельные работы, в которых приводятся результаты сравнительной оценки заболеваемости ВАП среди детей и взрослых. Одни авторы указывают, что взрослые (особенно старше 60 лет) чаще детей болеют вентилятор-ассоциированной пневмонией [13]. Другие исследователи не находят различий в показателях такой заболеваемости у пациентов разных возрастов [14].

В научной литературе представлены сведения о частоте и факторах риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии в отделениях реанимации хирургических, онкологических, неврологических, терапевтических и педиатрических стационаров [5, 15]. Вместе с тем вопросы возникновения ВАП в отделении анестезиологии и реанимации кардиохирургического стационара изучены недостаточно.

**Цель исследования** – изучить эпидемиологическую роль искусственной вентиляции легких в формировании внутрибольничной пневмонии среди детей и взрослых в условиях отделения анестезиологии и реанимации кардиохирургического стационара.

**Материалы и методы.** Работа проведена в условиях специализированного кардиохирургического стационара для детей и взрослых, где проводят операции на открытом сердце и эндоваскулярные вмешательства на сердце и сосудах. Все хирургические вмешательства осуществляются в специально выделенных операционных. После этого пациенты поступают в отделения анестезиологии и реанимации (ОАиР), где могут находиться сутки и более в зависимости от клинического состояния. В дальнейшем пациенты переводятся в кардиохирургические отделения. После эндоваскулярных вмешательств возможен перевод сразу в кардиохирургию, минуя отделение реанимации.

Изучены медицинские карты 5318 пациентов (503 ребенка и 4815 взрослых) кардиохирургического стационара, оперированных за год по поводу врожденной и приобретенной патологий сердечно-сосудистой системы. Внутрибольничную пневмонию выявляли в соответствии с эпидемиологическим стандартным определением случая инфекции [16]. Кроме того, учитывали донозологические формы ВП, т.е. такие состояния пациентов, когда уже имеются отдельные патологические симптомы, характерные для пневмонии, но их совокупность

еще недостаточна для постановки диагноза типичной пневмонии в соответствии со стандартным определением случая [17]. Показатели заболеваемости типичной и донозологическими формами ВП рассчитывали на 1000 пациентов. В анализ были включены лишь те дети и взрослые, у которых ВП наблюдалась в виде моноинфекции. Учитывали время нахождения оперированного на ИВЛ от момента интубации до первых клинических проявлений ВП, а также продолжительность нахождения на ИВЛ в случае, если первые клинические симптомы ВП возникли после экстубации пациента. При этом если в отделении анестезиологии и реанимации больной находился на ИВЛ несколько раз, учитывали только промежуток времени от момента очередной интубации до первых клинических признаков ВП. К ВАП относили пневмонию, возникшую после 48 ч нахождения пациента на ИВЛ [15]. Плотность инцидентности ВП рассчитывали на 1000 дней ИВЛ.

К микроорганизмам, выделенным от пациентов с внутрибольничной пневмонией, отнесены те, которые были идентифицированы при появлении первых клинических признаков ВП. Случаи повторного обнаружения возбудителей не учитывали.

Статистическую обработку материалов проводили путем расчета критерия согласия  $\chi^2$ . Доверительные интервалы показателей (0,95 % ДИ) определяли с помощью программы WinPepi, версия 11.65 (автор – профессор Joe Abramson, Израиль). Различия показателей считали статистически значимыми при значении критерия  $\chi^2 \geq 3,8$  ( $p < 0,05$ ). В ходе оценки факторов риска рассчитывали относительный риск (RR) и соответствующие 95%-ные доверительные интервалы.

**Результаты и их обсуждение.** Всего за год в кардиохирургическом стационаре было оперировано 503 ребенка и 4815 взрослых. В ОАиР были переведены 286 детей и 1567 взрослых. Из данных табл. 1 следует, что среди пациентов, не поступавших после операции в отделение реанимации, были выявлены лишь единичные случаи внутрибольничной пневмонии. Напротив, почти все случаи ВП возникли у больных, которых после операции направили в ОАиР и подключили к ИВЛ. При этом среди таких пациентов количество случаев типичной и донозологических форм ВП у детей (31,5 и 111,9 на 1000 соответственно) было больше, чем у взрослых (16,6 и 47,2) ( $\chi^2 = 7,5$  и  $40,3$ ;  $p = 0,007$  и  $0,001$  соответственно). В целом заболеваемость суммой типичной и донозологических форм ВП у детей (143,4 на 1000) оказалась выше, чем у взрослых (63,8), в 2,2 раза ( $\chi^2 = 219,9$ ,  $p = 0,001$ ).

Данные табл. 2 указывают, что заболеваемость типичной и донозологическими формами ВП детей и взрослых, находящихся на продолжительной ИВЛ (632,7 и 301,6 на 1000 соответственно), оказалась выше таковой пациентов этих возрастных групп, получивших кратковременную ИВЛ (42,2 и 53,9 на 1000 соответственно), в 15,0 и 5,6 раза ( $\chi^2 = 12,2$  и  $62,1$

Таблица 1

Заболеемость внутрибольничной пневмонией пациентов кардиохирургического стационара после операций на сердце, поступивших и не поступивших в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР), сл./1000

Группа пациентов	Категория	Количество пациентов, абс.	Типичная форма ВП		Донозологические формы ВП		Всего	
			кол-во случаев, абс.	сл./1000	кол-во случаев, абс.	сл./1000	кол-во случаев, абс.	сл./1000
Не поступившие в ОАиР	Дети	217	0	0	0	0	0	0
	Взрослые	3248	1	0,3 [0,01–1,7]	5	1,5 [0,5–3,5]	6	1,8 [0,7–4,0]
	Всего	3465	1	0,3 [0,01–1,6]	5	1,4 [0,5–5,3]	6	1,7 [0,6–3,7]
Поступившие в ОАиР и находящиеся на ИВЛ	Дети	286	9	31,5 [14,5–58,9]	32	111,9 [77,8–154,2]	41	143,4 [104,9–189,2]
	Взрослые	1567	26	16,6 [10,9–24,2]	74	47,2 [37,3–58,9]	100	63,8 [52,2–77,1]
	Всего	1853	35	18,9 [13,2–26,1]	106	57,2 [47,1–68,7]	141	76,1 [64,4–89,1]

Таблица 2

Заболеемость типичной и донозологическими формами внутрибольничной пневмонии пациентов кардиохирургического стационара после операций на сердце, поступивших в отделение ОАиР и находящихся на кратковременной (до 48 ч) и продолжительной (более 48 ч) искусственной вентиляции легких, сл./1000

Категория	ИВЛ менее 48 ч			ИВЛ более 48 ч		
	кол-во пациентов, абс.	кол-во случаев ВП, абс.	на 1000	кол-во пациентов, абс.	кол-во случаев ВП, абс.	на 1000
Дети	237	10	42,2 [20,4–76,2]	49	31	632,7 [482,8–765,8]
Взрослые	1503	81	53,9 [43,0–66,5]	63	19	301,6 [192,3–430,2]
Всего	1740	91	52,3 [44,5–67,1]	112	50	446,4 [355,9–547,7]

Таблица 3

Плотность инцидентности типичной и донозологических форм пневмонии среди пациентов ОАиР, на 1000 дней ИВЛ

Клинические формы ВП	Плотность инцидентности	
	дети	взрослые
Типичная	45,0 [20,8–83,7]	24,8 [16,3–36,3]
Донозологические	108,1 [120,8–234,1]	68,7 [54,3–85,4]
Всего	80,1 [58,3–107,4]	47,7 [38,5–57,0]

соответственно,  $p = 0,001$  в обоих случаях).  $RR$  составил 14,9 (7,8–28,5) и 5,6 (3,6–8,6) соответственно. При этом если при ИВЛ до 48 ч заболеемость детей и взрослых не различалась ( $\chi^2 = 0,6$ ,  $p = 0,5$ ), то после ИВЛ более 48 ч заболеемость детей оказалась выше, чем взрослых, в 2,1 раза ( $\chi^2 = 21,8$ ,  $p = 0,001$ ). Эти данные указывают на эпидемиологическую роль ИВЛ в развитии внутрибольничной пневмонии в условиях отделения ОАиР кардиохирургического стационара, особенно у детей.

Расчет стратифицированных показателей заболеемости позволил установить (табл. 3), что плотность инцидентности типичной и донозологических форм ВП на 1000 пациенто-дней среди детей (45,0 и 108,1 соответственно), по сравнению со взрослыми (24,8 и 68,7 соответственно), оказалась в 1,8 и 1,6 раза выше ( $\chi^2 = 6,6$  и  $6,3$  соответственно,  $p = 0,01$  в обоих случаях). По сумме заболеемости типичной и донозологическими формами внутрибольничной пневмонии кратность различий между детьми и взрослыми составила 1,5 раза ( $\chi^2 = 9,1$ ,  $p = 0,003$ ).

Оценка заболеемости по полу показала (табл. 4), что в случае непродолжительной ИВЛ интенсивность эпидемического процесса всех форм ВП среди лиц мужского пола была выше, чем среди лиц женского пола ( $\chi^2 = 15,9$ ,  $p = 0,001$ ). Вместе с тем на фоне продолжительной ИВЛ, по сравнению с ИВЛ длительностью до 48 ч, заболеемость мужчин возросла в 6,1 раза, женщин – в 16,6 раза ( $\chi^2 = 95,5$  и  $13,3$  соответственно,  $p = 0,001$  в обоих случаях). В итоге заболеемость мужчин (432,8 на 1000) и женщин (466,6 на 1000) сравнялась ( $\chi^2 = 0,1$ ,  $p = 0,7$ ).

Таблица 4

Частота типичной и донозологических форм внутрибольничной пневмонии у пациентов  
в зависимости от пола

Пол	На ИВЛ менее 48 ч			На ИВЛ более 48 ч		
	кол-во пациентов, абс.	кол-во ВП		кол-во пациентов, абс.	кол-во ВП	
		абс.	на 1000		абс.	на 1000
Мужской	968	69	71,2 [58,9–89,3]	67	29	432,8 [312,2–556,6]
Женский	772	22	28,5 [17,9–42,8]	45	21	466,6 [316–621,2]

Таблица 5

Частота выделения микроорганизмов, изолированных от детей и взрослых, заболевших типичной  
и донозологическими формами внутрибольничной пневмонии, на 100 обследованных пациентов

Микроорганизм	Пациенты на ИВЛ менее 48 ч, n = 91		Пациенты на ИВЛ более 48 ч, n = 50		Всего, n = 141	
	кол-во штаммов, абс.	на 100 обследованных	кол-во штаммов, абс.	на 100 обследованных	кол-во штаммов, абс.	на 100 обследованных
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	6,5 [2,5–13,8]	4	8,0 [2,2–19,2]	10	7,1 [3,3–12,6]
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	4,4 [1,2–10,8]	1	2,0 [0,1–10,6]	5	3,5 [1,2–8,1]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2,2 [0,3–7,7]	1	2,0 [0,1–10,6]	3	2,7 [0,4–6,1]
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2,2 [0,3–7,7]	0	0	2	1,4 [0,2–5,0]
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1,1 [0,03–7,7]	1	2,0 [0,1–10,6]	2	1,4 [0,2–5,0]
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2,2 [0,3–7,7]	1	2,0 [0,1–10,6]	3	2,7 [0,4–6,1]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	4,4 [1,2–10,8]	6	12,0 [4,5–24,1]	10	7,1 [3,5–12,6]
<i>Escherichia coli</i>	4	4,4 [1,2–10,8]	3	6,0 [1,3–16,5]	7	4,9 [2,0–9,9]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	12,1 [6,2–20,6]	14	28,0 [16,2–42,4]	25	17,7 [11,8–25,1]
<i>Morganella morganii</i>	2	2,2 [0,3–7,7]	0	0	2	1,4 [0,2–5,0]
<i>Candida</i>	15	16,5 [9,5–25,2]	7	14,0 [5,8–26,7]	22	15,6 [10,4–22,6]

Из мокроты больных типичной и донозологическими формами ВП наиболее часто выделялась *K. pneumoniae* и грибы рода *Candida* (табл. 5). Показатели выявления указанных микроорганизмов составили 17,7 и 15,5 на 100 обследованных соответственно. Реже встречались *S. aureus* и *P. aeruginosa* – в 7,3 % случаев каждый из микроорганизмов. При этом частота выделения большинства возбудителей среди пациентов, находящихся на продолжительной и кратковременной ИВЛ, статистически не различалась. Исключение составили *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Отмечена тенденция к увеличению частоты выделения *P. aeruginosa* с 4,4 до 12,0 ( $\chi^2 = 2,8$ ,  $p = 0,1$ ) и статистически значимое нарастание показателя встречаемости *K. pneumoniae* – с 12,1 до 28,0 на 100 обследованных ( $\chi^2 = 5,6$ ,  $p = 0,02$ ). Следовательно, у пациентов, находящихся на ИВЛ менее 48 ч, инфицирование *K. pneumoniae* в большей сте-

пени носит эндогенный характер, тогда как у больных с длительностью ИВЛ более 48 ч – связано с экзогенными причинами. При этом, как ранее нами было отмечено [18], среди *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов кардиохирургического стационара, в 11,1 и 3,7 % случаев были выявлены экстремально резистентные (XDR) и панрезистентные (PDR) к антибиотикам штаммы. Кроме того, в 92,6 % случаев штаммы *K. pneumoniae* продуцировали бета-лактамазы расширенного спектра действия. Наличие среди возбудителей ВП полирезистентных к антибиотикам штаммов указывает на возможность формирования среди них госпитальных клонов микроорганизмов, которые могут обусловить групповую заболеваемость.

В качестве фоновой соматической патологии у заболевших ВП наиболее часто встречались болезни органов дыхания, эндокринной системы и центральной

Таблица 6

Частота фоновой соматической патологии у заболевших типичной и донозологическими формами внутрибольничной пневмонии

Фоновая соматическая патология	Кол-во пациентов с фоновой патологией среди больных ВП, находившихся на ИВЛ					
	менее 48 ч, n = 91		более 48 ч, n = 50		всего, n = 141	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Болезни органов дыхания (ХОБЛ, бронхит, бронхиальная астма, эмфизема, инфаркт легкого)	24	26,4 [17,7–36,6]	22	44,0 [29,9–58,7]	46	32,6 [24,9–41,0]
Эндокринные заболевания (сахарный диабет, ожирение)	30	32,9 [23,5–43,6]	9	18,0 [8,6–31,4]	39	27,6 [20,5–35,8]
Острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт)	7	7,7 [3,2–15,2]	5	10,0 [3,3–21,8]	12	8,5 [4,5–14,4]
Болезни мочеполовой системы (мочекаменная болезнь, пиелонефрит, опухоли почек, аденома предстательной железы)	2	2,2 [0,3–7,7]	2	4,0 [0,5–13,7]	4	2,8 [0,8–7,1]
Перинатальное поражение центральной нервной системы	6	6,6 [2,5–13,8]	16	32,0 [19,5–46,7]	22	15,6 [10,4–22,6]
Предшествующие операции на сердце по поводу врожденных пороков	3	3,3 [0,7–9,3]	2	4,0 [0,5–13,7]	5	3,5 [1,2–8,1]

нервной системы (в 32,6; 27,6 и 15,6 % случаев). Реже – острые нарушения мозгового кровообращения, предшествующие операции на сердце по поводу врожденных пороков и болезни мочеполовой системы (в 8,5; 3,5 и 2,8 % случаев соответственно) (табл. 6). При этом отмечено статистически значимое увеличение частоты встречаемости болезней органов дыхания и центральной нервной системы у больных ВП, находившихся на ИВЛ более 48 ч, по сравнению с теми, кто был подключен к ИВЛ менее 48 ч, – с 26,4 до 44,0 и с 6,6 до 32,0 % соответственно ( $\chi^2 = 4,6$  и  $15,8$ ,  $p = 0,03$  и  $0,001$ ). Относительный риск составил 1,7 (1,0–2,6) и 4,8 (2,0–11,6). Следовательно, болезни органов дыхания и центральной нервной системы являются факторами риска развития внутрибольничной пневмонии, что может быть связано с подавлением неспецифической резистентности [13, 19].

Ранее мы установили, что в условиях кардиохирургического стационара после всех видов операций на открытом и закрытом сердце у детей и взрослых могут возникать внутрибольничные гнойно-септические инфекции (ГСИ) [20, 21]. Чаше регистрируется внутрибольничная пневмония, реже – инфекция в области хирургического вмешательства, инфекция мочевыводящих путей и инфекция кровотока. Нами было выявлено, что возникновение внутрибольничных ГСИ, в частности ВП, в кардиохирургическом стационаре среди детей и взрослых связано главным образом не с самим оперативным вмешательством, а с последую-

щим лечением в ОАиР, длительность которого зависит от вида предшествующей операции. При этом чем дольше пациенты находятся в ОАиР, тем более продолжительное время осуществляется такая эпидемиологически значимая процедура, как ИВЛ. В настоящей работе получено подтверждение роли ИВЛ как фактора риска развития ВП в условиях кардиохирургического стационара.

#### Выводы:

1. В условиях кардиохирургического стационара большинство случаев внутрибольничной пневмонии возникает у пациентов, направленных после операции в отделение анестезиологии и реанимации. Подтверждена роль искусственной вентиляции легких в качестве ведущего фактора риска развития пневмонии.

2. В отделении анестезиологии и реанимации кардиохирургического стационара выявлен более высокий уровень заболеваемости пневмонией детей, чем взрослых. Установлено, что ведущим возбудителем пневмонии является *Klebsiella pneumoniae*.

3. Эндогенными факторами риска развития пневмонии у больных отделения анестезиологии и реанимации кардиохирургического стационара являются, в частности, фоновые болезни органов дыхания и центральной нервной системы.

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

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

#### Список литературы

1. Эпидемический процесс госпитальных инфекций в условиях отделения реанимации многопрофильного стационара / Ю.С. Светличная, Е.Н. Колосовская, Л.А. Кафтырева, Л.П. Зуева, М.Г. Дарьина, А.С. Захватова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 60–64. DOI: 10.22328/2077-9828-2016-8-4-60-65

2. Abdelrazik Othman A., Salah Abdelazim M. Ventilator-associated pneumonia in adult intensive care unit prevalence and complications // Egypt. J. Crit. Care Med. – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. 61–63. DOI: 10.1016/j.ejccm.2017.06.001
3. Инфекционные осложнения бактериальной природы в сердечно-сосудистой хирургии / Л.И. Арефьева, Е.М. Горская, О.А. Савостьянова, О.Р. Сенченко, Н.И. Габриэлян // Российский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 36–42.
4. Management practices and major infections after cardiac surgery / A.C. Gelijns, A.J. Moskowitz, M.A. Acker, M. Argenziano, N.L. Geller, J.D. Puskas, L.P. Perrault, P.K. Smith [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, № 4. – P. 372–381. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.052
5. Эпидемиологическая характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях хирургического профиля / О.А. Орлова, В.Г. Акимкин, А.В. Чистова, Н.П. Ефремова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – Т. 19, № 6. – С. 20–27.
6. Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара / Б.Р. Гельфанд, Б.З. Белоцерковский, И.А. Милокова, Е.Б. Гельфанд // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 24–36.
7. Incidence, temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis / C. Ding, Y. Zhang, Z. Yang, J. Wang, A. Jin, W. Wang, R. Chen, S. Zhan // BMC Infect. Dis. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 468. DOI: 10.1186/s12879-017-2566-7
8. ИВЛ-ассоциированные пневмонии в кардио-реанимационном отделении / Г.В. Лобачева, Д.А. Попов, А.А. Рахимов, Е.А. Колесникова // Клиническая физиология кровообращения. – 2014. – № 3. – С. 71–75.
9. O’Keefe S., Williams K., Legare J.-F. Hospital-acquired infections after cardiac surgery and current physician practices: a retrospective cohort study // J. Clin. Med. Res. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 10–16. DOI: 10.14740/jocmr2637w
10. Chiuazzi C., Motos-Galera A., Torres A. Early identification of ventilator-associated pneumonia causative pathogens: focus on the value of gram-stain examination // Annual update in Intensive Care and Emergency Medicine 2015. – Springer, Charm, 2015. – P. 3–14. DOI: 10.1007/978-3-319-13761-2\_1
11. Ventilator associated pneumonia in pediatric intensive care unit: incidence, risk factors and etiological agents / G. Vijay, A. Mandal, J. Sankar, A. Kapil, R. Lodha, S.K. Kabra // Indian J. Pediatr. – 2018. – Vol. 85, № 10. – P. 861–866. DOI: 10.1007/s12098-018-2662-8
12. Papazian L., Klompas M., Luyt C.-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46, № 5. – P. 888–906. DOI: 10.1007/s00134-020-05980-0
13. Chang L., Dong Y., Zhou P. Investigation on risk factors of ventilator-associated pneumonia in acute cerebral hemorrhage patients in intensive care unit // Can. Respir. J. – 2017. – Vol. 2017. – P. 7272080. DOI: 10.1155/2017/7272080
14. Assessment of frequency and transience rate for ventilator-associated pneumonia (VAP) in geriatric patients in tertiary care settings of Karachi, Pakistan / S. Zubair, H. Ali, S.F. Raza, J.A. Warind, A.E. Beg, R. Bushra // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2018. – Vol. 28, № 7. – P. 536–540. DOI: 10.29271/jcpsp.2018.07.536
15. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МИА, 2016. – 176 с.
16. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 4.3 / J.S. Reilly, L. Price, J. Godwin, S. Cairns, S. Hopkins, B. Cookson, B. Malcolm, G.J. Hughes [et al.] // European Centre for Disease Prevention and Control. – 2012. – Chapter 3. – P. 1–108.
17. Сергеев В.И., Ключарёва Н.М. Предэпидемическая диагностика заболеваемости внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – Т. 298, № 1. – С. 27–29. DOI: 10.35627/2219-5238/2018-298-1-27-29
18. Групповая заболеваемость гнойно-септическими инфекциями клебсиеллезной этиологии пациентов кардиохирургического стационара / В.И. Сергеев, Л.Г. Кудрявцева, О.Г. Пегушина, Э.О. Волкова, Н.И. Решетникова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 90–98. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-90-98
19. Incidence, characteristic and outcomes of ventilator-associated pneumonia among type 2 diabetes patients: an observational population-based study in Spain / I. Jimenez-Trujillo, R. Jimenez-Garcia, J. de Miguel-Diez, J.M. de Miguel-Yanes, V. Hernandez-Barrera, M. Mendez-Bailon, N. Pérez-Farinós, M.-Á. Salinero-Fort [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2017. – Vol. 40. – P. 72–78. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.01.019
20. Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Золотухина А.И. Частота и факторы риска гнойно-септических инфекций у взрослых после различных видов операций на открытом сердце // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 34–40. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-34-41

*Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Лазарьков П.В. Искусственная вентиляция легких как фактор риска развития внутрибольничной пневмонии у пациентов отделения анестезиологии и реанимации кардиохирургического стационара // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 106–113. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.11*



## Research article

# ARTIFICIAL VENTILATION AS A RISK FACTOR CAUSING HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA (HAP) IN PATIENTS TREATED IN THE INTENSIVE CARE UNIT OF A CARDIAC SURGERY HOSPITAL

V.I. Sergevnin<sup>1</sup>, L.G. Kudryavtseva<sup>2</sup>, P.V. Lazarkov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614990, Russian Federation

<sup>2</sup>S.G. Sukhanov's Federal Center for Cardiovascular Surgery, 35 Marshala Zhukova Str., Perm, 614013, Russian Federation

*Hospital-acquired pneumonia (HAP) is the most common purulent septic infection among patients treated in intensive care units (ICUs) at cardiac surgery hospitals. Risk factors that can cause HAP, in particular, contribution made by artificial ventilation (AV) have not been studied enough. Our objective was to examine an epidemiological role played by AV in HAP occurrence among children and adults treated in the intensive care unit at a cardiac surgery hospital. We examined health records of 5318 patients (503 children and 4815 adults) who had a cardiac surgery due to congenital heart diseases or acquired cardiovascular disorders over 1 year. HAP was identified according to the epidemiological standards for case definition. Besides, we took into account pre-nosologic HAP cases, that is, patients already having certain pathological symptoms typical for purulent septic infections, but still, even combined, these symptoms were not enough to diagnose a typical HAP case in accordance with the standard case definition. Data were statistically analyzed by calculating the  $\chi^2$  goodness-of-fit test. We established that most HAP cases occurred among patients of a cardiac surgery hospital who were being treated in the intensive care unit after a surgery. We proved AV to be the leading risk factor causing HAP. Higher incidence rates of HAP were detected among children in comparison with adults. We showed that *Klebsiella pneumoniae* was the primary infectious agent that caused HAP. Particularly, background respiratory diseases and diseases of the central nervous system were proven to be endogenous risk factors of developing HAP among patients treated in the ICU at a cardiac surgery hospital.*

**Key words:** cardiac surgery hospital, intensive care unit, hospital-acquired pneumonia, risk groups, etiology, role played by artificial ventilation.

## References

1. Svetlichnaya Y.S., Kolosovskaya E.N., Kaftireva L.A., Zueva L.P., Daryina M.G., Zakhvatova A.S. Hospital infection epidemic in the intensive care unit of a general hospital. *VICH-infektsiya i immunosupressii*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 60–65. DOI: 10.22328/2077-9828-2016-8-4-60-65 (in Russian).
2. Abdelrazik O.A., Salah Abdelazim M. Ventilator-associated pneumonia in adult intensive care unit prevalence and complications. *Egypt. J. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 5, no. 2, pp. 61–63. DOI: 10.1016/j.ejccm.2017.06.001
3. Arefyeva L.I., Gorskaya E.M., Savostiyanova O.A., Senchenko O.R., Gabrieliyan N.I. The infectious complications of bacterial nature in cardio-vascular surgery. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*, 2013, no. 3, pp. 36–42 (in Russian).
4. Gelijns A.C., Moskowitz A.J., Acker M.A., Argenziano M., Geller N.L., Puskas J.D., Perrault L.P., Smith P.K. [et al.]. Management practices and major infections after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, vol. 64, no. 4, pp. 372–381. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.052
5. Orlova O.A., Akimkin V.G., Chistova A.V., Efremova N.P. Epidemiological characteristics of infections associated with delivery of health care in surgical departments. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*, 2014, vol. 19, no. 6, pp. 20–27 (in Russian).
6. Gelfand B.R., Belotserkovskiy B.Z., Milukova I.A., Gelfand E.B. Epidemiology and nosological structure of nosocomial infections in intensive care unit of multitype hospital. *Infektsii v khirurgii*, 2014, vol. 12, no. 4, pp. 24–36 (in Russian).

© Sergevnin V.I., Kudryavtseva L.G., Lazarkov P.V., 2022

**Viktor I. Sergevnin** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Epidemiology and Hygiene Department (e-mail: viktor-sergevnin@mail.ru; tel.: +7 (342) 233-40-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2729-2248>).

**Larisa G. Kudryavtseva** – Candidate of Medical Sciences, the Head of the Epidemiological Department (e-mail: kudryavtsevalg@mail.ru; tel.: +7 (342) 239-87-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2707-0768>).

**Petr V. Lazarkov** – cardiovascular surgeon, postgraduate student at the Department of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology (e-mail: petr08@mail.ru; tel.: +7 (342) 239-87-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7165-9134>).



7. Ding C., Zhang Y., Yang Z., Wang J., Jin A., Wang W., Chen R., Zhan S. Incidence, temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 468. DOI: 10.1186/s12879-017-2566-7
8. Lobacheva G.V., Popov D.A., Rakhimov A.A., Kolesnikova E.A. IVL-assotsirovannye pnevmonii v kardioreanimatsionnom otdelenii [Ventilator-associated pneumonia in the cardiac intensive care unit]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*, 2014, no. 3, pp. 71–75 (in Russian).
9. O'Keefe S., Williams K., Legare J.-F. Hospital-acquired infections after cardiac surgery and current physician practices: a retrospective cohort study. *J. Clin. Med. Res.*, 2017, vol. 9, no. 1, pp. 10–16. DOI: 10.14740/jocmr2637w
10. Chiurazzi C., Motos-Galera A., Torres A. Early identification of ventilator-associated pneumonia causative pathogens: focus on the value of gram-stain examination. *Annual update in Intensive Care and Emergency Medicine 2015*. Springer, Charm, 2015, pp. 3–14. DOI: 10.1007/978-3-319-13761-2\_1
11. Vijay G., Mandal A., Sankar J., Kapil A., Lodha R., Kabra S.K. Ventilator associated pneumonia in pediatric intensive care unit: incidence, risk factors and etiological agents. *Indian J. Pediatr.*, 2018, vol. 85, no. 10, pp. 861–866. DOI: 10.1007/s12098-018-2662-8
12. Papazian L., Klompas M., Luyt C.-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med.*, 2020, vol. 46, no. 5, pp. 888–906. DOI: 10.1007/s00134-020-05980-0
13. Chang L., Dong Y., Zhou P. Investigation on risk factors of ventilator-associated pneumonia in acute cerebral hemorrhage patients in intensive care unit. *Can. Respir. J.*, 2017, vol. 2017, pp. 7272080. DOI: 10.1155/2017/7272080
14. Zubair S., Ali H., Raza S.F., Warind J.A., Beg A.E., Bushra R. Assessment of frequency and transience rate for ventilator-associated pneumonia (VAP) in geriatric patients in tertiary care settings of Karachi, Pakistan. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2018, vol. 28, no. 7, pp. 536–540. DOI: 10.29271/jcpsp.2018.07.536
15. Nozokomial'naya pnevmoniya u vzroslykh: Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii [Hospital-acquired pneumonia in adults: Russian national guidelines]. In: Academician B.R. Gelfand ed. Moscow, MIA, 2016, 176 p. (in Russian).
16. Reilly J.S., Price L., Godwin J., Cairns S., Hopkins S., Cookson B., Malcolm B., Hughes G.J. [et al.]. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 4.3. *European Centre for Disease Prevention and Control*, 2012, Chapter 3, pp. 1–108.
17. Sergevnin V.I., Klyucharyova N.M. Pre-epidemic diagnosis of hospital-acquired purulent-septic infections morbidity. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, vol. 298, no. 1, pp. 27–29. DOI: 10.35627/2219-5238/2018-298-1-27-29 (in Russian).
18. Sergevnin V.I., Kudryavtseva L.G., Pegyshina O.G., Volkova E.O., Reshetnikova N.I. Group Incidence by Purulent-Septic Infections of Clebsiellous Etiology in Cardiosurgical Patients. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*, 2020, vol. 19, no. 1, pp. 90–98. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-1-90-98 (in Russian).
19. Jimenez-Trujillo I., Jimenez-Garcia R., de Miguel-Diez J., de Miguel-Yanes J.M., Hernandez-Barrera V., Mendez-Bailon M., Pérez-Farínós N., Salinero-Fort M.-Á. [et al.]. Incidence, characteristic and outcomes of ventilator-associated pneumonia among type 2 diabetes patients: an observational population-based study in Spain. *Eur. J. Intern. Med.*, 2017, no. 40, pp. 72–78. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.01.019
20. Sergevnin V.I., Kudryavtseva L.G., Zolotukhina A.I. Frequency and Risk Factors of Purulent Septic Infection among Adults after Different Types of an Open Heart Operations. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*, 2020, vol. 19, no. 5, pp. 34–40. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-34-41 (in Russian).

Sergevnin V.I., Kudryavtseva L.G., Lazarkov P.V. Artificial ventilation as a risk factor causing hospital-acquired pneumonia (HAP) in patients treated in the intensive care unit of a cardiac surgery hospital. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 106–113. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.11.eng

Получена: 14.01.2022

Одобрена: 25.02.2022

Принята к публикации: 11.03.2022

Научная статья

## К ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФАКТОРОВ TNF- $\alpha$ , IL-6, VEGF И ПОЛИМОРФИЗМОВ ИХ ГЕНОВ

И.А. Булатова<sup>1</sup>, Л.Д. Пестренин<sup>1</sup>, Т.П. Шевлюкова<sup>3</sup>, А.М. Мифтахова<sup>1</sup>,  
А.В. Кривцов<sup>2</sup>, И.Л. Гуляева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

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

<sup>3</sup>Тюменский государственный медицинский университет, Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

*Разработана система расчета риска развития и прогрессирования неалкогольного стеатоза печени (НАСП) на основе интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и полиморфизма генов IL-6 в регионе -174G/C (rs1800795), TNF- $\alpha$  в регионе -308G/A (rs1800629), и VEGFA в регионе -634G/C (rs2010963).*

*Обследованы 52 больных НАСП и 65 здоровых доноров. Оценивали уровни цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6 и VEGF в сыворотке крови. Также изучали полиморфизм генов TNF- $\alpha$  в регионе -308G/A, IL-6 в регионе -174G/C и VEGFA в регионе -634G/C.*

*Среди больных НАСП преобладают женщины в возрасте от 32 до 54 лет (67 %). В ходе проведенного исследования было установлено, что концентрации провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6 и уровень VEGF в сыворотке крови были значимо выше у пациентов с НАСП, чем в контрольной группе ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,00003$  и  $p = 0,001$  соответственно), что подтверждает наличие воспалительного синдрома и дисфункцию эндотелия при данной патологии. У пациентов с НАСП в сравнении с донорами значимо чаще регистрировался генотип AA гена TNF- $\alpha$  -308G/A (rs1800629) ( $p = 0,04$ ). Гомозигота CC и аллель C гена VEGFA (G-634C) в позиции rs2010963 значимо чаще регистрировались в группе с НАСП, чем в группе контроля ( $p = 0,02$  и  $p = 0,01$  соответственно). Статистически значимые различия по полиморфизму гена IL-6 в регионе -174G/C (rs1800795) в изучаемых группах не были обнаружены. Полиморфизм гена TNF- $\alpha$  -308G/A коррелировал с активацией выработки цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-6 ( $K_i = 0,588$ ;  $p = 0,043$  и  $K_i = 0,597$ ;  $p = 0,04$  соответственно), что может приводить к развитию иммуновоспалительного синдрома у его носителей. При определении генетического профиля у 51 % доноров риск развития НАСП оценивался как низкий, у 75 % пациентов с НАСП – как высокий.*

*Риск развития НАСП ассоциирован с носительством генотипа AA гена TNF- $\alpha$  -308G/A и генотипа CC гена VEGFA -634G/C. Оценка генетического профиля с использованием этих маркеров позволяет оценить риск развития НАСП у здоровых и прогрессирования у больных стеатозом печени.*

**Ключевые слова:** стеатоз печени, цитокины, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, васкулоэндотелиальный фактор роста, полиморфизм генов.

© Булатова И.А., Пестренин Л.Д., Шевлюкова Т.П., Мифтахова А.М., Кривцов А.В., Гуляева И.Л., 2022

**Булатова Ирина Анатольевна** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики (e-mail: bula.1977@mail.ru; тел.: 8 (342) 217-10-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>).

**Пестренин Лев Дмитриевич** – преподаватель кафедры патологической физиологии (e-mail: levpestrenin@gmail.com; тел.: 8 (342) 217-10-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1786-4329>).

**Шевлюкова Татьяна Петровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии (e-mail: tata21.01@mail.ru; тел.: 8 (922) 394-28-08; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>).

**Мифтахова Альбина Мавлетьяновна** – аспирант кафедры патологической физиологии (e-mail: albinamiftahova91@mail.ru; тел.: 8 (963) 871-91-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9149-6328>).

**Кривцов Александр Владимирович** – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммуногенетики (e-mail: krivtsov@ferisk.ru; тел.: 8 (342) 236-86-99; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7986-0326>).

**Гуляева Инна Леонидовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии (e-mail: pimenova774@yandex.ru; тел.: 8 (342) 217-10-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>).



В структуре патологии печени лидирующее место занимает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [1]. Всероссийское исследование DIREG 2 показало, что НАЖБП встречается более чем у одной трети взрослого населения, причем среди этих пациентов неалкогольный стеатоз печени (НАСП) был выявлен в 80 % случаев. По данным некоторых исследователей, НАЖБП в 95 % случаев ассоциирована с метаболическим синдромом, чаще в виде жирового гепатоза [2]. У ряда лиц заболевание осложняется формированием воспаления печени (неалкогольный стеатогепатит). Хроническая воспалительная реакция ведет к развитию фиброза и цирроза, а также predisposes к развитию рака печени. Это является стимулом для более внимательного изучения механизмов развития НАЖБП с целью определения факторов риска, в том числе и генетических.

По одним данным, НАЖБП чаще регистрируют у женщин в возрасте 40–50 лет, соотношение мужчин и женщин 1:3, хотя заболевание встречается во всех возрастных группах [3]<sup>1</sup>. По результатам Всероссийского исследования DIREG 1, которое включало 30 754 человека, женщины с НАЖБП составили 56 %. Согласно этому исследованию наиболее распространенными факторами риска развития НАЖБП были дислипидемия (2-го типа по Фридрихсену) – у 75,9 % пациентов, артериальная гипертензия – у 69,9 % и гиперхолестеринемия – у 68,8 % [4]. По другим данным, факторами риска развития НАЖБП являлись: мужской пол, возраст от 30 до 59 лет, избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>), гипергликемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия [5].

Единого хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует. Патогенез НАЖБП многофакторный и включает в себя следующие процессы: главное звено – инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов – регуляторов жирового обмена, формирование гиперинсулинемии, активация липолиза в жировой ткани, повышение количества свободных жирных кислот, активация процессов глюконеогенеза в печени, приводящих к гипергликемии, повышение продукции липопротеидов очень низкой плотности и снижение захвата триглицеридов с развитием дислипидемии, повышение активности провоспалительных цитокинов и свободных радикалов с развитием воспаления в печени, что в конечном счете ведет к прогрессированию стеатоза в стеатогепатит и фиброз печени с дальнейшим возможным переходом в цирроз [6].

Одним из компонентов сложного патогенеза развития и прогрессирования НАЖБП является воспаление, основными медиаторами которого выступают цитокины. К ключевым цитокинам можно отне-

сти интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), они стимулируют воспаления, регулируют апоптоз и некроз гепатоцитов, усугубляют инсулинорезистентность, а также индуцируют фиброз [7].

По данным ряда исследований [8–10], TNF- $\alpha$  коррелирует со степенью жировой дистрофии печени и активирует адгезивные свойства эндотелиальных клеток. Рядом авторов было установлено повышение уровня IL-6 в крови больных НАЖБП [11–13]. При этом концентрация IL-6 в печени имела прямую корреляцию с активностью воспаления, выраженностью фиброза и уровнем этого цитокина в крови, особенно при прогрессировании НАЖБП [14].

Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) при воспалительном процессе активирует выработку коллагена звездчатыми клетками печени и механизмы неоангиогенеза. В ряде исследований, проведенных на крысах с НАЖБП и метаболическим синдромом, было показано, что дисфункция эндотелия возникает еще до начала воспаления и развития фиброза в печени [15–18].

В последние годы активно изучают проблему наследственной предрасположенности к развитию НАЖБП. К значимому аспекту следует отнести наличие полиморфизма генов, регулирующих иммунновоспалительные процессы [19]. Гены цитокинов высокополиморфны. Тем не менее количество исследований, направленных на изучение связи полиморфизма генов TNF- $\alpha$  и IL-6 с развитием НАЖБП, невелико, а результаты порой противоречивы. Возможно, это связано с наличием особенностей распределения частот аллелей и генотипов в популяции, обусловлено регионом проживания, расовыми различиями, а также разным методическим подходом. Например, соотношение частот аллелей (А к G) по -308G>A полиморфному маркеру гена TNF у населения Азиатско-Тихоокеанского региона составляет 1,2–7 %, у здоровых жителей Китая – около 3,3 %, а в других популяциях находится в пределах от 12 до 24 %. При этом генотип AA по данному гену у жителей Азиатско-Тихоокеанского региона не встречается, тогда как у представителей других народностей обнаруживается в 1,2–7,9 % [20].

В ряде исследований определялся вклад мутаций в промоторной части гена IL-6 в развитие патологии печени, однако полученные результаты оказались достаточно противоречивыми. По данным литературы, у европейцев с неалкогольным стеатогепатитом и гепатоцеллюлярной карциномой частота встречаемости аллеля С по -174G>С маркеру гена IL-6 значимо выше, чем в группе здоровых [21, 22]. Также было обнаружено, что носительство аллеля С по -174G>С полиморфизма гена IL-6 ассоциируется с развитием неалкогольного стеатогепатита в рос-

<sup>1</sup> Неалкогольная жировая болезнь печени: методические рекомендации / под ред. акад. РАН, д-ра мед. наук, проф. Г.И. Сторожакова. – М.: Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 2015. – 42 с.

сийской популяции [23]. Однако в другом исследовании корреляции данного полиморфизма с развитием патологии печени выявлено не было [24].

**Цель исследования** – разработать систему расчета риска развития и прогрессирования неалкогольного стеатоза печени (НАСП) на основе интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и полиморфизма генов TNF- $\alpha$  в регионе -308G/A (rs1800629), IL-6 в регионе -174G/C (rs1800795) и VEGFA в регионе -634G/C (rs2010963).

**Материалы и методы.** Обследовано 52 больных неалкогольной жировой болезнью печени с клинической формой неалкогольного стеатоза печени (НАСП), из них женщин было 35 (67 %), мужчин – 17 (33 %). Средний возраст пациентов составил  $43,0 \pm 11,1$  г. Наличие стеатоза печени подтверждали путем ультразвукового исследования. В исследование не включали пациентов с жировым гепатозом алкогольной и лекарственной этиологии, которая устанавливалась во время сбора анамнеза, а также не включали больных с неалкогольным стеатогепатитом, который устанавливался оценкой уровня трансаминаз. Анализируемые выборки были одинаково подвержены влиянию факторов, вызывающих развитие НАСП. Преобладание в нашей случайной выборке в Пермском крае лиц женского пола с НАСП сопоставимо с данными более крупных всероссийских исследований [3, 4]<sup>1</sup>.

В группу контроля вошли 65 практически здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой пациентов, без патологии печени и другой патологии, ассоциированной с метаболическим синдромом. Всеми участниками была получена полная информация об исследовании и подписано добровольное информированное согласие.

Уровень цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6 и VEGF в сыворотке крови 15 практически здоровых лиц и 40 больных НАСП определяли методом ИФА на спектрофотометре Stat-Fax 2100 (США) с применением наборов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Исследование полиморфизма генов TNF- $\alpha$  в регионе -308G/A, IL-6 в регионе -174G/C и VEGFA в регионе -634G/C у 52 пациентов с НАСП и 65 здоровых доноров осуществляли на амплификаторе Real-time CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Использовали аллель-специфическую ПЦР «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», г. Москва).

Для определения риска развития и прогрессирования НАСП проводилась оценка генетического профиля пациентов и доноров в зависимости от встречаемости генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов по разработанной нами шкале балльной оценки.

Значение баллов:

0 – по трем полиморфизмам пациент гомозиготен по протективным аллелям;

1 – гетерозиготен по одному из двух генов;

2 – гетерозиготен по двум генам;

3 – обследуемый имеет обе аллели риска по одному гену, гомозиготен по протективным аллелям по другому гену;

4 – по одному гену у обследуемого имеются обе аллели риска, по другому гену обследуемый гетерозиготен;

5 – обследуемый по обоим генам гомозиготен по аллелям риска TNF- $\alpha$  (AA) / VEGFA (CC).

По предложенной шкале при наличии у здоровых доноров 0–1 балла риск развития НАСП оценивается как низкий, 2–3 баллов – умеренный, 4–5 баллов – высокий. При выявлении у пациентов 0–1 балла риск прогрессирования НАСП оценивается как низкий, 2–3 баллов – умеренный, 4–5 баллов – высокий.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 7.0. Количественные параметры были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Q1$ – $Q3$ ). Значимость различий независимых групп оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни. Для оценки взаимосвязей применяли коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ) с определением уровней значимости. Метод  $\chi^2$  использовали для описания соотношения частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов. По таблице сопряженности (кросс-табуляции) выявляли зависимость между изучаемыми качественными признаками с использованием коэффициента сопряженности Пирсона ( $Ki$ )<sup>2</sup>. Достоверными считались различия между выборками при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** По результатам обследования у пациентов с НАСП концентрации TNF- $\alpha$ , IL-6 и уровень VEGF в сыворотке крови были значимо выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,03$ ,  $p = 0,00003$  и  $p = 0,001$  соответственно) (табл. 1).

Таблица 1

Концентрации цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6 и VEGF в контрольной группе и у пациентов с НАСП (Me, 25-й и 75-й перцентили)

Показатель	Контрольная группа, $n = 15$	Пациенты НАСП, $n = 40$	$p$
TNF- $\alpha$ , пг/мл	0 (0; 0,02)	1,1 (0; 3,15)	0,03*
IL-6, пг/мл	0 (0; 0)	0,9 (0; 2,2)	0,0003*
VEGF, пг/мл	86,65 (10,7; 132,4)	184,6 (94,7; 291,6)	0,001*

Примечание:  $p$  – значимость различий, \* – статистически значимые различия.

<sup>2</sup> Шелудько В.С., Подлужная М.Я. Теоретические основы медицинской статистики: методические рекомендации. – Пермь, 2001. – 36 с.

Повышение уровня исследуемых провоспалительных цитокинов в крови больных НАСП характеризует наличие воспалительного синдрома, что было отмечено и рядом других авторов при НАЖБ [8, 11–13]. При этом TNF- $\alpha$  достоверно коррелировал с концентрацией IL-6 ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,0001$ ).

Увеличение концентрации VEGF в сыворотке крови пациентов с НАСП может свидетельствовать о развитии дисфункции эндотелия при этой патологии. Полученные нами данные согласуются с результатами ряда других исследований, подтвердивших наличие эндотелиальной дисфункции при стеатозе печени не только биохимическими, но и функциональными методами [25, 26].

У 52 пациентов с НАСП и 65 здоровых доноров практически с одинаковой частотой выявлялись генотипы GG гена TNF- $\alpha$ : в 13,46 и 21,54 % соответственно ( $\chi^2 = 3,23$ ;  $p = 0,25$ ;  $OR = 0,57$ ) и GA – в 78,85 и 78,46 % соответственно ( $\chi^2 = 1,28$ ;  $p = 0,96$ ;  $OR = 1,02$ ) полиморфизма гена TNF- $\alpha$  в позиции rs1800629. Значимых различий по распределению аллелей G и A гена TNF- $\alpha$  в регионе -308G/A в изучаемых группах не было обнаружено ( $p = 0,58$  и  $p = 0,58$  соответственно) (табл. 2).

Однако генотип AA гена TNF- $\alpha$  в регионе -308G/A значимо чаще регистрировался у больных НАСП, чем в популяции здоровых (7,69 и 0 % со-

ответственно;  $\chi^2 = 6,05$ ;  $p = 0,04$ ;  $OR = 1,76$ ), что отмечали другие исследователи у жителей Азиатско-Тихоокеанского региона [20]. Возможно, носительство генотипа AA гена TNF- $\alpha$  (rs1800629) значимо в плане генетической предрасположенности к НАСП.

По полиморфизму гена IL-6 в регионе -174G/C (rs1800795) значимых различий нами не было выявлено. В обеих когортах отмечено преобладание генотипа GC – в 52,31 и 51,92 % соответственно ( $\chi^2 = 0,36$ ;  $p = 0,97$ ;  $OR = 0,98$ ). Аллели G и C также встречались с одинаковой частотой ( $p = 0,58$  и  $p = 0,50$  соответственно) (табл. 3). В работах других исследователей также опубликованы данные об отсутствии связи этого полиморфизма с развитием НАЖБ [24].

При изучении аллельных вариантов гена VEGFA (G-634C) в позиции rs2010963 нами было установлено, что генотип GC преобладал у здоровых в 35,38 % ( $\chi^2 = 7,71$ ;  $p = 0,04$ ). Однако гомозигота CC обнаруживалась значимо чаще в когорте больных НАСП – в 28,85 % случаев с высокой вероятностью ( $OR = 3,36$ ), а у здоровых – лишь в 10,77 % ( $\chi^2 = 6,18$ ;  $p = 0,02$ ). Аллель C гена VEGFA в регионе -634G/C у больных НАСП регистрировался в 54,81 % случаев, что было значимо выше, чем у доноров ( $\chi^2 = 6,83$ ;  $p = 0,01$ ;  $OR = 2,00$ ) (см. табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости аллельных вариантов генов TNF- $\alpha$  в регионе -308G/A (rs1800629), IL-6 в регионе -174G/C (rs1800795) и VEGFA в регионе -634G/C (rs2010963) у пациентов с НАСП и в группе здоровых доноров

Генотип / аллели генов		Доноры ( $n = 65$ ), % $\pm m$	НАСП ( $n = 52$ ), % $\pm m$	OR	$p$
TNF- $\alpha$ -308G/A	GG, %	21,54 $\pm$ 5,1	13,46 $\pm$ 4,73	0,57	0,25
	GA, %	78,46 $\pm$ 5,1	78,85 $\pm$ 5,66	1,02	0,96
	AA, %	0 $\pm$ 0	7,69 $\pm$ 3,69	1,76	0,04*
Аллели	G-аллель, %	58,46 $\pm$ 4,32	52,88 $\pm$ 4,89	0,72	0,58
	A-аллель, %	39,23 $\pm$ 4,28	47,12 $\pm$ 4,89	1,38	0,58
IL-6 -174G/C	GG, %	32,31 $\pm$ 5,8	28,85 $\pm$ 6,28	0,85	0,69
	GC, %	52,31 $\pm$ 6,2	51,92 $\pm$ 6,93	0,98	0,97
	CC, %	15,38 $\pm$ 4,47	19,23 $\pm$ 5,47	1,31	0,59
Аллели	G-аллель, %	58,46 $\pm$ 4,32	54,81 $\pm$ 4,88	0,86	0,58
	C-аллель, %	41,54 $\pm$ 4,32	45,19 $\pm$ 4,88	1,16	0,58
VEGFA -634G/C	GG, %	35,38 $\pm$ 5,93	19,23 $\pm$ 5,47	0,43	0,04*
	GC, %	53,85 $\pm$ 6,18	51,92 $\pm$ 6,93	0,93	0,84
	CC, %	10,77 $\pm$ 3,85	28,85 $\pm$ 6,28	3,36	0,02*
Аллели	G-аллель, %	62,31 $\pm$ 4,25	45,19 $\pm$ 4,88	0,50	0,01*
	C-аллель, %	37,69 $\pm$ 4,25	54,81 $\pm$ 4,88	2,00	0,01*

Примечание: OR – отношение шансов,  $p$  – значимость различий, \* – различия статистически значимые.

Таблица 3

Генетический профиль доноров и пациентов с НАСП

Группы	Баллы					
	0	1	2	3	4	5
Доноры, % (абс.)	9 (6)	42 (27)	35 (23)	3 (2)	11 (7)	–
НАСП, % (абс.)	2 (1)	23 (12)	40 (21)	4 (2)	29 (15)	2 (1)

Нами не было выявлено значимых различий в частотах генов у женщин и мужчин с НАСП. Учитывая тот факт, что гены расположены в аутозомах (неполовых хромосомах) и наследуются независимо от пола, мы полагаем, что гендерный фактор не оказывает значимого влияния на риск развития НАСП.

Таким образом, можно предположить, что предиктором развития НАСП является аллель С в локусе гена VEGFA (G-634C). В наших предыдущих исследованиях была показана его значимость при хронизации вирусных заболеваний печени [27].

Следовательно, риск развития НАСП ассоциирован с носительством генотипа AA гена TNF- $\alpha$  -308G/A и генотипа CC гена VEGFA -634G/C.

При оценке зависимости по таблице сопряженности в группе с НАСП была выявлена взаимосвязь полиморфизма региона -308G/A гена TNF- $\alpha$  с активацией выработки цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-6 ( $Ki = 0,558$ ;  $p = 0,043$  и  $Ki = 0,597$ ;  $p = 0,042$  соответственно), что может приводить к прогрессированию иммуновоспалительного синдрома в группе носителей.

Для определения риска развития и прогрессирования НАСП проводилась оценка генетического профиля здоровых доноров и пациентов в зависимости от встречаемости генотипов и аллелей генов TNF- $\alpha$  в регионе -308G/A и VEGFA в регионе -634G/C по разработанной нами шкале балльной оценки. По предложенной шкале при наличии у здоровых доноров 0–1 балла риск развития НАСП оценивается как низкий, 2–3 баллов – как умеренный, 4–5 баллов – как высокий. При выявлении у пациентов 0–1 балла риск прогрессирования НАСП оценивается как низкий, 2–3 баллов – как умеренный, 4–5 баллов – как высокий.

В группе доноров более половины (51 %) имели низкий риск развития НАСП (0–1 балл по шкале), 38 % – умеренный (2–3 балла), 11 % – высокий (4 балла) (табл. 3).

В группе пациентов 25 % имели низкий риск прогрессирования НАСП (0–1 балл), почти половина

больных (44 %) – умеренный (2–3 балла), а треть обследуемых (31 %) – высокий риск (4–5 баллов) по шкале.

**Выводы.** Среди больных НАСП преобладают женщины в возрасте от 32 до 54 лет (67 %). У больных НАСП выявлены высокие уровни провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-6, а также повышенная концентрация VEGF, что свидетельствует о наличии воспалительного синдрома и эндотелиальной дисфункции при данной патологии.

У пациентов с НАСП в регионе -308G/A гена TNF- $\alpha$  значимо чаще обнаруживалась гомозигота AA, чем в популяции доноров.

При изучении комбинаций аллельных вариантов гена -634G/C VEGFA в позиции rs2010963 гомозигота CC и аллель С значимо чаще регистрировались в группе больных НАСП, чем у практически здоровых лиц.

По генотипам и аллелям полиморфизма гена IL-6 в регионе -174G/C (rs1800795) не выявлено достоверной разницы. Следовательно, риск развития НАСП ассоциирован с носительством генотипа AA гена TNF- $\alpha$  -308G/A и генотипа CC гена VEGFA -634G/C, особенно в сочетании с высоким уровнем провоспалительных цитокинов.

Предлагаемые подходы с применением анализа генетического профиля по генам TNF- $\alpha$  в регионе -308G/A и VEGFA в регионе -634G/C позволяют провести раннюю неинвазивную диагностику риска развития НАСП у здоровых (при наличии 4–5 баллов риск оценивается как высокий) и риска возможного прогрессирования НАСП у больных (при наличии 4–5 баллов риск развития и соответственно прогрессирования оценивается как высокий) и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

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

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

### Список литературы

1. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.W. Lavine, A.M. Diehl, E.M. Brunt, K. Cusi, M. Charlton, A.J. Sanyal // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55, № 6. – P. 2005–2023. DOI: 10.1002/hep.25762
2. Структура поражений печени у больных с ожирением и метаболическим синдромом / А.Г. Курская, Л.В. Чеснокова, И.А. Трошина, М.Н. Гончарова, И.М. Петров // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2013. – Т. 14, № 1 (73). – С. 34–37.
3. Павлов Ч., Бакулин И. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения // *Врач*. – 2007. – № 10. – С. 24–28.
4. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // *РЖГГК*. – 2014. – Т. 24, № 4. – С. 32–38.
5. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе // *РЖГГК*. – 2014. – Т. 24, № 6. – С. 36–41.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, И.Н. Тихонов, Е.Н. Широкова, А.О. Буеверов, О.М. Драпкина, Ю.О. Шульпекова [и др.] // *РЖГГК*. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 24–42.

7. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease / V. Braunesreuther, G.L. Viviani, F. Mach, F. Montecucco // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 8. – P. 727–735. DOI: 10.3748/wjg.v18.i8.727
8. TNF- $\alpha$  is an inflammatory marker of cardiovascular risks in non-alcoholic fatty liver disease / R. Khan, S. Quaiser, S.F. Haque, A. Ahmad // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* – 2011. – Vol. 5, № 6. – P. 1237–1240.
9. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н.С. Юбицкая, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук, К.К. Ходосова // *Терапевтический архив.* – 2009. – Т. 81, № 11. – С. 59–63.
10. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C / A.J. Sanyal, C. Banas, C. Sargeant, V.A. Luketic, R.K. Sterling, R.T. Stravitz, M.L. Shiffman, D. Heuman [et al.] // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43, № 4. – P. 682–689. DOI: 10.1002/hep.21103
11. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2 / J.W. Haukeland, J.K. Damås, Z. Konopski, E.M. Løberg, T. Haaland, I. Goverud, P.A. Torjesen, K. Birkeland [et al.] // *Journal of Hepatology.* – 2006. – Vol. 44, № 6. – P. 1167–1174. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.02.011
12. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E / M. Kugelmas, D.B. Hill, B. Vivian, L. Marsano, C.J. McClain // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38, № 2. – P. 413–419. DOI: 10.1053/jhep.2003.50316
13. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis / S. Abiru, K. Migita, Y. Maeda, M. Daikoku, M. Ito, K. Ohata, S. Nagaoka, T. Matsumoto [et al.] // *Liver Int.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 39–45. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01191.x
14. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis / A. Wieckowska, B.G. Pappachado, Z. Li, R. Lopez, N.N. Zein, A.E. Feldstein // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, № 6. – P. 1372–1379. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01774.x
15. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGF / J. LeCouter, D.R. Moritz, B. Li, G.L. Phillips, X.H. Liang, H.P. Gerber, K.J. Hillan, N. Ferrara // *Science.* – 2003. – Vol. 299, № 5608. – P. 890–893. DOI: 10.1126/science.1079562
16. Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice / L. Yang, J. Kwon, Y. Popov, G.B. Gajdos, T. Ordog, R.A. Brekken, D. Mukhopadhyay, D. Schuppan [et al.] // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 146, № 5. – P. 1339–1350.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.061
17. Драпкина О.М., Деева Т.А., Ивашкин В.Т. Оценка эндотелиальной функции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени // *Терапевтический архив.* – 2015. – Т. 87, № 5. – С. 76–83. DOI: 10.17116/terarkh201587576-83
18. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension / J. Bosch, J.G. Abraldes, M. Fernández, J.C. García-Pagán // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53, № 3. – P. 558–567. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.021
19. Lewis J.R., Mohanty S.R. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55, № 3. – P. 560–578. DOI: 10.1007/s10620-009-1081-0
20. Influence of polygenetic polymorphisms on the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease of Chinese people / Y.-J. Zhou, Y.-Y. Li, Y.-Q. Nie, H. Yang, Q. Zhan, J. Huang, S.L. Shi, X.-B. Lai, H.-L. Huang // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 772–777. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06144.x
21. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6-174G/C polymorphism is associated with non-alcoholic steatohepatitis / L. Carulli, I. Canedi, S. Rondinella, S. Lombardini, D. Ganazzi, S. Fargion, M. De Palma, A. Lonardo [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 41, № 11. – P. 823–828. DOI: 10.1016/j.dld.2009.03.005
22. IL-6-174G/C polymorphism and IL-6 serum levels in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma / L. Giannitrapani, M. Soresi, A. Giacalone, M.E. Campagna, M. Marasà, M. Cervello, S. Marasà, G. Montalto // *OMICS.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 183–186. DOI: 10.1089/omi.2010.0093
23. Курбатова И.В., Дуданова О.П., Топчиева Л.В. Роль полиморфизма rs4537545 (C>T) гена IL6R в развитии неалкогольного стеатогепатита // *Медицинский академический журнал.* – 2016. – Т. 16, № 4. – С. 59–61.
24. The role of interleukin-6 and interleukin-8 gene polymorphisms in non-alcoholic steatohepatitis / M. Cengiz, D.G. Yasar, M.A. Ergun, G. Akyol, S. Ozenirler // *Hepat. Mon.* – 2014. – Vol. 14, № 12. – P. e24635. DOI: 10.5812/hepatmon.24635
25. Пивторак Е.В. Нарушения функции эндотелия у больных неалкогольной жировой болезнью печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2014. – Т. 102, № 2. – С. 63а.
26. Evaluation of endothelial dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association of selenoprotein P with carotid intima-media thickness and endothelium-dependent vasodilation / I. Cetindaghi, M. Kara, A. Tanoglu, V. Ozalper, S. Aribal, Y. Hancerli, M. Unal, O. Ozari [et al.] // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 41, № 5. – P. 516–524. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.01.005
27. Булатова И.А. Васкулоэндотелиальный фактор роста и полиморфизм гена VEGF (rs2010963) в патогенезе хронического вирусного гепатита С [Электронный ресурс] // *Современные проблемы науки и образования.* – 2013. – № 6. – URL: <http://www.science-education.ru/113-11340> (дата обращения: 07.02.2021).

*К оценке риска развития и прогрессирования неалкогольного стеатоза печени с использованием факторов TNF- $\alpha$ , IL-6, VEGF и полиморфизмов их генов / И.А. Булатова, Л.Д. Пестренин, Т.П. Шевлюкова, А.М. Мифтахова, А.В. Кривцов, И.Л. Гуляева // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 114–122. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.12*



Research article

## ON ASSESSING RISKS OF DEVELOPING AND PROGRESSING NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE USING TNF- $\alpha$ , IL6, AND VEGF FACTORS AND POLYMORPHISMS OF THEIR GENES

I.A. Bulatova<sup>1</sup>, L.D. Pestrenin<sup>1</sup>, T.P. Shevlyukova<sup>3</sup>,  
A.M. Miftakhova, A.V. Krivtsov<sup>2</sup>, I.L. Gulyaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614990, Russian Federation

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

<sup>3</sup>Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya Str., Tyumen, 625023, Russian Federation

*Our research aim was to develop a system for calculating risks of development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The system would be based on interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), vascular endothelial growth factor (VEGF) and TNF- $\alpha$  gene polymorphism in the region -308G/A (rs1800629), IL-6 in the region -174G/C (rs1800795), and VEGFA in the region -634G/C (rs2010963).*

*We examined 52 patients with NAFLD and 65 healthy donors. The examination involved estimating levels of cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6 and VEGF in blood serum. We also studied the polymorphism of the TNF- $\alpha$  genes in the -308G/A region, IL-6 in the -174G/C region, and VEGFA in the -634G/C region.*

*Women aged from 32 to 54 years prevailed among patients with NAFLD (67 %). We established in this research that concentrations of the pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6 and the level of VEGF in the blood serum were significantly higher in patients with NAFLD than in the reference group ( $p = 0.03$ ;  $p = 0.00003$  and  $p = 0.001$  accordingly). This confirms an occurring inflammatory syndrome and endothelial dysfunction that are typical for this pathology. Patients with NAFLD tended to have the AA genotype of the TNF- $\alpha$  -308G/A gene (rs1800629) significantly more frequently than healthy donors ( $p = 0.04$ ). Homozygote CC and allele C of the VEGFA gene (G-634C) in the position rs2010963 were significantly more often detected in the test group (patients with NAFLD) than in the reference one ( $p = 0.02$  and  $p = 0.01$  respectively). We didn't detect any statistically significant differences in the IL-6 gene polymorphism in the -174G/C (rs1800795) region in the analyzed groups. TNF- $\alpha$  -308G/A gene polymorphism correlated with activating production of TNF- $\alpha$  and IL-6 cytokines ( $K_i = 0.588$ ;  $p = 0.043$  and  $K_i = 0.597$ ;  $p = 0.04$ , respectively), which can lead to developing immune-inflammatory syndrome in its carriers. When determining genetic profiles, we established that 51 % donors had low risks of NAFLD development whereas the risk was high for 75 % of patients with the disease.*

*The risk of developing NASP is associated with carrying the AA genotype of the TNF- $\alpha$  -308G/A gene and the CC genotype of the VEGFA -634G/C gene. Assessment of a genetic profile using these markers provides an opportunity to assess risks of developing NAFLD in healthy people and to predict its progression in patients with the disease.*

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, cytokines, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, vascular endothelial growth factor, gene polymorphism.

© Bulatova I.A., Pestrenin L.D., Shevlyukova T.P., Miftakhova A.M., Krivtsov A.V., Gulyaeva I.L., 2022

**Irina A. Bulatova** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department for Normal Physiology, Professor at the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics (e-mail: bula.1977@mail.ru; tel.: +7 (342) 217-10-31; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>).

**Lev D. Pestrenin** – lecturer at the Department of Pathological Physiology (e-mail: levpestrenin@gmail.com; tel.: +7 (342) 217-10-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1786-4329>).

**Tatyana P. Shevlyukova** – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Obstetrics and Gynecology Department (e-mail: tata21.01@mail.ru; tel.: +7 (922) 394-28-08; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>).

**Albina M. Miftakhova** – post-graduate student at the Department of Pathological Physiology (e-mail: albinamiftakhova91@mail.ru; tel.: +7 (963) 871-91-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9149-6328>).

**Aleksandr V. Krivtsov** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Immune Genetics Laboratory (e-mail: krivtsov@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-86-99; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7986-0326>).

**Inna L. Gulyaeva** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology (e-mail: pimenova774@yandex.ru; tel.: +7 (342) 217-10-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>).

## References

1. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.W., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012, vol. 55, no. 6, pp. 2005–2023. DOI: 10.1002/hep.25762
2. Kurskaya A.G., Tchesnokova L.V., Troshina I.A., Goncharova M.N., Petrov I.M. The structure of the liver lesions in patients with obesity and metabolic syndrome. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*, 2013, vol. 14, no. 1 (73), pp. 34–37 (in Russian).
3. Pavlov Ch., Bakulin I. Nealkogol'nyi steatogepatit: klinicheskie osobennosti i printsipy lecheniya [Non-alcoholic steatohepatitis: clinical features and treatment principles]. *Vrach*, 2007, no. 10, pp. 24–28 (in Russian).
4. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni v Rossii (rezul'taty otkrytogo mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya-nablyudeniya DIREG L 01903) [Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective follow-up study DIREG L 01903)]. *RZhGGK*, 2014, vol. 24, no. 4, pp. 32–38 (in Russian).
5. Komova A.G., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Printsipy effektivnoi diagnostiki diffuznykh zabolevanii pecheni na ambulatornom etape [Principles of effective diagnostics of diffuse liver diseases at out-patient stage]. *RZhGGK*, 2014, vol. 24, no. 5, pp. 36–41 (in Russian).
6. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O., Drapkina O.M., Shul'pekova Yu.O. [et al.]. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association]. *RZhGGK*, 2016, vol. 26, no. 2, pp. 24–42 (in Russian).
7. Braunesreuther V., Viviani G.L., Mach F., Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 18, no. 8, pp. 727–735. DOI: 10.3748/wjg.v18.i8.727
8. Khan R., Quaiser S., Haque S.F., Ahmad A. TNF- $\alpha$  is an inflammatory marker of cardiovascular risks in non-alcoholic fatty liver disease. *JCDR*, 2011, vol. 5, no. 6, pp. 1237–1240.
9. Yubitskaya N.S., Antonyuk M.V., Veremchuk L.V., Khodosova K.K. Role of tumor necrosis factor in the development of metabolic syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*, 2009, vol. 81, no. 11, pp. 59–63 (in Russian).
10. Sanyal A.J., Banas C., Sargeant C., Luketic V.A., Sterling R.K., Stravitz R.T., Shiffman M.L., Heuman D. [et al.]. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*, 2006, vol. 43, no. 4, pp. 682–689. DOI: 10.1002/hep.21103
11. Haukeland J.W., Damås J.K., Konopski Z., Løberg E.M., Haaland T., Goverud I., Torjesen P.A., Birkeland K. [et al.]. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J. Hepatol.*, 2006, vol. 44, no. 6, pp. 1167–1174. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.02.011
12. Kugelmas M., Hill D.B., Vivian B., Marsano L., McClain C.J. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology*, 2003, vol. 38, no. 2, pp. 413–419. DOI: 10.1053/jhep.2003.50316
13. Abiru S., Migita K., Maeda Y., Daikoku M., Ito M., Ohata K., Nagaoka S., Matsumoto T. [et al.]. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.*, 2006, vol. 26, no. 1, pp. 39–45. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01191.x
14. Wieckowska A., Papouchado B.G., Li Z., Lopez R., Zein N.N., Feldstein A.E. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, vol. 103, no. 6, pp. 1372–1379. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01774.x
15. LeCouter J., Moritz D.R., Li B., Phillips G.L., Liang X.H., Gerber H.P., Hillan K.J., Ferrara N. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGF. *Science*, 2003, vol. 299, no. 5608, pp. 890–893. DOI: 10.1126/science.1079562
16. Yang L., Kwon J., Popov Y., Gajdos G.B., Ordog T., Brekken R.A., Mukhopadhyay D., Schuppan D. [et al.]. Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice. *Gastroenterology*, 2014, vol. 146, no. 5, pp. 1339–1350.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.061
17. Drapkina O.M., Deeva T.A., Ivashkin V.T. Evaluation of endothelial function and estimation of the degree of apoptosis in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii arkhiv*, 2015, vol. 87, no. 5, pp. 76–83. DOI: 10.17116/terarkh201587576-83 (in Russian).
18. Bosch J., Abraldes J.G., Fernández M., García-Pagán J.C. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension. *J. Hepatol.*, 2010, vol. 53, no. 3, pp. 558–567. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.021
19. Lewis J.R., Mohanty S.R. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig. Dis. Sci.*, 2010, vol. 55, no. 3, pp. 560–578. DOI: 10.1007/s10620-009-1081-0
20. Zhou Y.-J., Li Y.-Y., Nie Y.-Q., Yang H., Zhan Q., Huang J., Shi S.-L., Lai X.-B., Huang H.-L. Influence of polymorphic polymorphisms on the susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease of Chinese people. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, vol. 25, no. 4, pp. 772–777. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06144x
21. Carulli L., Canedi I., Rondinella S., Lombardini S., Ganazzi D., Fargion S., De Palma M., Lonardo A. [et al.]. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6-174G/C polymorphism associated with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig. Liver Dis.*, 2009, vol. 41, no. 11, pp. 823–828. DOI: 10.1016/j.dld.2009.03.005

22. Giannitrapani L., Soresi M., Giacalone A., Campagna M.E., Marasà M., Cervello M., Marasà S., Montalto G. IL-6-174G/C polymorphism and IL-6 serum levels in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *OMICS*, 2011, vol. 15, no. 3, pp. 183–186. DOI: 10.1089/omi.2010.0093
23. Kurbatova I.V., Dudanova O.P., Topchieva L.V. Rol' polimorfizma rs4537545 (C>T) gena IL6R v razviti nealkogol'nogo steatogepatita [The role of the rs4537545 (C>T) polymorphism of the IL6R gene in the development of non-alcoholic fatty liver disease]. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 59–61 (in Russian).
24. Cengiz M., Yasar D.G., Ergun M.A., Akyol G., Ozenirler S. The role of interleukin-6 and interleukin-8 gene polymorphisms in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepat. Mon.*, 2014, vol. 14, no. 12, pp. e24635. DOI: 10.5812/hepatmon.24635
25. Pivtorak E.V. Narusheniya funktsii endoteliya u bol'nykh nealkogol'noi zhirovoi bolezniyu pecheni [Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 2014, vol. 102, no. 2, pp. 63a (in Russian).
26. Cetindagli I., Kara M., Tanoglu A., Ozalper V., Aribal S., Hancerli Y., Unal M., Ozari O. [et al.]. Evaluation of endothelial dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association of selenoprotein P with carotid intima-media thickness and endothelium-dependent vasodilation. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, 2017, vol. 41, no. 5, pp. 516–524. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.01.005
27. Bulatova I.A. Vaskuloendotelial'nyi faktor rosta i polimorfizm gena VEGF (rs2010963) v patogeneze khronicheskogo virusnogo gepatita C [Vasculoendothelial growth factor and VEGF gene polymorphism (rs2010963) in the pathogenesis of chronic viral hepatitis C]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2013, no. 6. Available at: <http://www.science-education.ru/113-11340> (07.02.2021) (in Russian).

*Bulatova I.A., Pestrenin L.D., Shevlyukova T.P., Miftakhova A.M., Krivtsov A.V., Gulyaeva I.L. On assessing risks of developing and progressing non-alcoholic fatty liver disease using TNF- $\alpha$ , IL-6, and VEGF factors and polymorphisms of their genes. Health Risk Analysis, 2022, no. 1, pp. 114–122. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.12.eng*

Получена: 28.01.2022

Одобрена: 04.03.2022

Принята к публикации: 11.03.2022



# МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 616.092

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.13

Читать  
онлайн



Научная статья

## ВЫЯВЛЕНИЕ ОМИК-МАРКЕРОВ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АЭРОГЕННЫМ КОМБИНИРОВАННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СОЕДИНЕНИЙ АЛЮМИНИЯ И ФТОРА

М.А. Землянова<sup>1,2,3</sup>, Н.В. Зайцева<sup>1</sup>, Ю.В. Кольдибекова<sup>1</sup>, А.Н. Пережогин<sup>4</sup>,  
М.С. Степанков<sup>1</sup>, Н.И. Булатова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 6140045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

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

<sup>3</sup>Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия, 614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29

<sup>4</sup>Иркутский орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока, Россия, 664047, г. Иркутск, ул. Трилессера, 78

*В настоящее время актуальным является изучение одновременного комбинированного воздействия химических веществ на развитие негативных эффектов со стороны здоровья населения. Поиск молекулярных индикаторных показателей негативных эффектов, измененный уровень экспрессии которых позволяет определить особенности молекулярно-клеточных механизмов патогенеза ряда неинфекционных заболеваний при воздействии смеси химических веществ, приобретает особую значимость.*

*Выявлены тождественные (идентичные) омик-маркеры негативных эффектов при экспериментальной и реальной аэрогенной комбинированной экспозиции одновременно соединений алюминия и фтора и осуществлен их сравнительный анализ. Обоснование молекулярных маркеров донозологических изменений выполнено последовательной реализацией алгоритма, включающего: выявление измененных белков и пептидов в профиле плазмы крови, идентичных при экспериментальной и реальной экспозиции; установление и количественную оценку причинно-следственных связей между тождественными белками и пептидами с концентрацией в моче алюминия и фторид-иона.*

*Результаты исследований показали, что длительная аэрогенная комбинированная экспозиция соединений алюминия и фтора на уровне низких средних суточных доз (0,0005 и 0,002 мг/(кг·день) соответственно) обуславливает повышенные концентрации в моче экспонированных детей алюминия (в 2,8 раза) и фторид-иона (в 1,8 раза), что верифицируется результатами экспериментальных исследований комбинированного воздействия изучаемых химических веществ. Обоснованы тождественные омик-маркеры – J-цепь иммуноглобулина (ген JCHAIN) и Кельч-подобный белок 4 (ген KLHL4) при одновременном воздействии соединений алюминия и фтора как при экспериментальной, так и при реальной комбинированной аэрогенной экспозиции. Доказана причинно-следственная связь между уровнем тождественных белков и концентрацией алюминия и фторид-иона в моче при одновременном воздействии веществ в смеси.*

© Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кольдибекова Ю.В., Пережогин А.Н., Степанков М.С., Булатова Н.И., 2022

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

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

**Кольдибекова Юлия Вячеславовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий 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>).

**Пережогин Алексей Николаевич** – заведующий отделом санитарной охраны территории и мониторинга чрезвычайных ситуаций (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; тел.: 8 (395) 222-04-10; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5678-468X>).

**Степанков Марк Сергеевич** – младший научный сотрудник лаборатории биохимической и наносенсорной диагностики (e-mail: stepankov@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>).

**Булатова Наталья Ивановна** – научный сотрудник лаборатории биохимической и наносенсорной диагностики (e-mail: 1179815@mail.ru; тел.: 8 (342) 236-80-18; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3392-9097>).

*Идентифицированные белковые маркеры плазмы крови позволяют прогнозировать негативные эффекты в виде развития дефицита иммуноглобулинов А и М с последующим нарушением гуморального иммунитета при экспрессии J-цепи иммуноглобулина; становления склеротических и воспалительных изменений сосудистой стенки – при экспрессии Кельч-подобного белка 4. Прогнозируемые негативные эффекты можно оценить как результат простого суммарного (аддитивного) токсического действия алюминия и фтора при их одновременной комбинированной аэрогенной экспозиции.*

**Ключевые слова:** алюминий и фторид-ион в моче, риск развития негативных эффектов, изолированное и комбинированное воздействие, протеомный профиль плазмы крови, иммунная система, сердечно-сосудистая система, J-цепь иммуноглобулина и Кельч-подобный белок 4.

В настоящее время значимым направлением в области обеспечения химической безопасности Российской Федерации в частности и в мире в целом является оценка неблагоприятных эффектов со стороны здоровья населения, возникающих при совместном воздействии смеси загрязняющих веществ, даже в случаях, когда каждый компонент при изолированном поступлении малотоксичен. Данный аспект обозначен в руководящих документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международной программы химической безопасности [1, 2]. В современных условиях население подвергается одновременному воздействию широкого спектра химических веществ, присутствующих во всех средах, включая атмосферный воздух [3]. По данным ВОЗ загрязнение атмосферного воздуха является основным фактором риска для развития ряда неинфекционных заболеваний, в первую очередь, органов дыхания, сердечно-сосудистой и нервной систем [4]. Основной вклад в загрязнение атмосферного воздуха вносит промышленное производство, особенно в местах его концентрации. В ряде регионов с размещением крупных субъектов хозяйственной деятельности металлургической отрасли промышленности, в первую очередь, связанной с производством алюминия, основное загрязнение воздушной среды формируется за счет поступления в атмосферный воздух специфических для данного вида производства соединений алюминия и фтора, преимущественно в составе газопылевых выбросов. Перечисленные вещества при длительном внешнесредовом аэрогенном поступлении в организм способны повреждать клеточные мембраны, повышая их проницаемость, связываясь с белками крови, ингибировать многие ферментные системы, что в итоге может привести к различным патологическим изменениям механизмов, обеспечивающих гомеостаз [5–7].

Перспективным направлением, позволяющим достаточно эффективно идентифицировать молекулярно-клеточные механизмы изменения гомеостаза при воздействии неблагоприятных факторов риска, является исследование трансформированного протеомного профиля плазмы крови. Идентификация, количественный анализ и изменение уровня белков

(омик-маркеров), экспрессирующихся в клеточно-тканевых структурах при неблагоприятном воздействии факторов риска, в том числе химических, представляют собой актуальные задачи для изучения механизмов развития отдельных болезней органов дыхания, нервной системы, системы кровообращения и т.д. [8, 9]. Значимым направлением в молекулярном профилировании для поиска белковых маркеров негативных эффектов, определения механизма и характера взаимодействия химических факторов экспозиции, вызывающих негативные эффекты при изолированном и комбинированном воздействии, является проведение экспериментальных исследований на биологических моделях [10]. Верификация полученных изменений белкового профиля в эксперименте результатами натурных исследований позволяет повысить точность и объективность обоснованных молекулярных белковых маркеров. Отечественные и зарубежные научные данные в области изменений пептидов и генов, кодирующих их экспрессию, в условиях воздействия смеси химических соединений достаточно неоднозначны. Результаты ряда экспериментальных исследований свидетельствуют, что при изолированном поступлении фтор ингибирует металлосодержащие ферменты, а алюминий – ферменты, связанные с энергетическим метаболизмом клетки [11]. При действии смеси данных веществ механизм повреждения становится обратным, и данные вещества ингибируют ферменты друг друга, что говорит об антагонизме их токсического действия. Результаты других зарубежных исследований позволяют отметить, что в смеси алюминий и фтор действуют по одному и тому же механизму, взаимодействуя с билипидным слоем мембраны клеток, нарушая ионный транспорт, вызывая конформационное изменение гуанозинтрифосфата (GTP), приводящее к искусственной активации гуанозиндифосфата (GDP) и связанных с ним Ras-белков<sup>1</sup> [12–14]. Данные белки отвечают за передачу сигнала из внеклеточного пространства и участвуют в регуляции клеточной пролиферации<sup>1</sup>.

Принимая во внимание неоднозначные данные по изучению одновременного комбинированного воздействия химических веществ на организм, целесообразность поиска молекулярных мишеней (бел-

<sup>1</sup> Heterotrimeric G-Protein Signaling at Atomic Resolution // Handbook of Cell Signaling, Three-Volume Set / ed. by R. Bradshaw, E. Dennis. – 2009. – 2nd ed. – Chapter 198. – P. 165–1619.

ков), измененный уровень экспрессии которых может служить инструментом раннего донозологического выявления неинфекционных заболеваний, можно утверждать, что актуальным является установление изменения белков и пептидов в протеомном профиле плазмы крови для прогнозирования риска развития негативных эффектов, обусловленных аэрогенным комбинированным воздействием химических факторов риска, в том числе соединений алюминия и фтора, в условиях экспериментальной и реальной экспозиции.

**Цель настоящего исследования** – сравнительный анализ и выявление тождественных (идентичных) омик-маркеров негативных эффектов при экспериментальной и реальной аэрогенной комбинированной экспозиции одновременно соединений алюминия и фтора.

**Материалы и методы.** Объектом исследований являлся протеомный профиль плазмы крови, пептиды белков у детей и экспериментальных животных, подвергающихся комбинированному воздействию соединений алюминия и фтора.

Экспериментальные исследования проведены на самках крыс линии Wistar, которые в количестве 12 особей разделили на четыре группы по три особи в каждой: группа 1 – животные, подверженные изолированному действию стандартного образца (СО) фтор-иона в дозе 20 мг/кг массы тела; группа 2 – животные, подверженные изолированному действию суспензии алюминия на основе изотонического раствора хлористого натрия в дозе 1,67 мг/кг массы тела; группа 3 – животные, подверженные комбинированному действию смеси фтор-иона и алюминия в дозах, указанных выше; группа 4 – контрольные животные, содержащиеся в аналогичных условиях, но не подверженные воздействию изучаемых химических веществ. Экспозицию осуществляли однократно, внутривенно. Дозы химических веществ, вводимые экспериментальным животным, эквивалентны реальной аэрогенной экспозиции с учетом продолжительности воздействия химических веществ, массы тела, периода осреднения экспозиции и видовых особенностей. Отбор крови у лабораторных животных осуществляли через 24 ч после воздействия из подязычной вены в объеме 3 см<sup>3</sup>; отбор мочи – через 24 ч после экс-

позиции в течение суток в метаболической клетке DXL-D (3W Fengshi, Китай).

Экспериментальные исследования выполнены с соблюдением требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или иных научных целях (ETS № 123), и этического комитета ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Углубленным скрининговым обследованием охвачено 35 детей в возрасте 4–7 лет, подвергающихся длительной аэрогенной комбинированной экспозиции соединениями алюминия (на уровне 0,0005 мг/(кг·день)) и фтора (0,002 мг/(кг·день)), – группа наблюдения (25 человек) и не подвергающихся воздействию изучаемых химических веществ – группа сравнения (10 человек). Критерием формирования выборок детей группы наблюдения является повышенное содержание алюминия и фторид-иона в моче, детей группы сравнения – содержание изучаемых химических веществ, соответствующих минимальным или референтным значениям<sup>2</sup>.

Обследование детей выполнено с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» с обязательным получением информированного добровольного согласия законного представителя. Проведенные исследования не ущемляли прав, не подвергали опасности благополучие субъектов исследования и не причиняли вреда их здоровью.

Анализ мочи на содержание алюминия и фторид-иона проведен согласно методическим указаниям<sup>3</sup> с использованием ионселективного электрода на лабораторном ионномере И-160М (ООО «Антес», Беларусь) и масс-спектрометре Agilent 7500cx (Agilent Technologies Inc., США) (заведующий отделом химико-аналитических методов исследования, д-р биол. наук Т.С. Уланова).

Алгоритм исследования протеомного профиля плазмы крови у детей и экспериментальных животных включал отбор образцов, двумерный электрофорез в полиакриламидном геле<sup>4</sup>, анализ двумерной

<sup>2</sup> Тиц Н.У. Клиническое руководство по лабораторным тестам. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.

<sup>3</sup> МУК 4.1.773-99. Количественное определение ионов фтора в моче с использованием ионселективного электрода / утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 06.07.1999. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000; МУК 4.1.3589-19. Измерение массовой концентрации алюминия в биологических средах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой / утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 08.11.2019. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.

<sup>4</sup> PROTEAN i12 IEF System. Instruction Manual [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/10022069A.pdf> (дата обращения: 12.01.2022); PROTEAN II xi cell. PROTEAN II xi 2-D cell. Instruction Manual [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/M1651801.pdf> (дата обращения: 12.01.2022); ReadyPrep 2-D starter Kit. Instruction manual [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/4110009A.pdf> (дата обращения: 12.01.2022).

электрофореграммы, выделение значимых белковых пятен по их интенсивности. Последующий масс-спектрометрический анализ на хроматографе UltiMate 3000 (Германия) и тандемном масс-спектрометре ABSciex 4000 QTRAP с источником ионизации Nanospray 3 (Канада) включал определение аминокислотных последовательностей фрагментов индивидуальных белков, идентификацию белка, анализ базы данных UniProt с выборкой по таксону Homo Sapiens и Rattus norvegicus. Определение гена, которому соответствует идентифицированный белок, выполнено с помощью базы данных HGNC database of human gene name<sup>5</sup>.

Оценку полученных значений показателей у экспонированных детей выполняли относительно неэкспонированных, у экспериментальных животных опытных групп – относительно показателей в группе контроля. Результаты проведенных исследований представлены в виде среднего значения ( $\bar{X}$ ), ошибки среднего ( $SEM$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ). Статистическую значимость различий переменных между группами определяли по критерию Манна – Уитни ( $U \leq U_{кр}$ ) при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.

Обоснование у детей омик-маркеров негативных эффектов, ассоциированных с комбинированной экспозицией изучаемых химических веществ, выполнено последовательной реализацией алгоритма, включающего: выявление тождественных белков и пептидов профиля плазмы крови в условиях экспериментальной и реальной экспозиции; установление и количественную оценку причинно-след-

ственных связей между тождественными белками и пептидами с концентрацией в моче алюминия и фторид-иона; прогнозирование негативных эффектов на основе анализа информации о молекулярных функциях, биологической роли идентифицированных пептидов. Достоверность и адекватность полученных моделей оценивали на основе дисперсионного анализа с использованием критерия Фишера ( $F \geq 3,96$ ), коэффициента детерминации ( $R^2$ ) при статистической значимости  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** По результатам экспериментальных исследований установлено, что средняя концентрация фторид-иона в моче крыс при изолированной ингаляционной экспозиции в дозе 20 мг/кг массы тела в 19,2 раза выше относительно соответствующего значения в контрольной группе ( $p = 0,012$ ). Концентрация алюминия в моче экспонированных крыс в дозе 1,67 мг/кг массы тела составила  $0,057 \pm 0,010$  мг/дм<sup>3</sup>, что в 9,5 раза превысило уровень в группе контроля ( $p = 0,012$ ) (табл. 1).

При комбинированной ингаляционной экспозиции смеси фтор-иона и алюминия в аналогичных дозах в моче крыс опытной группы относительно контрольных данных установлено повышенное в 5,6 раза содержание фторид-иона, в 3,2 раза – содержание алюминия ( $p = 0,012$ ). Обращает на себя внимание более выраженная степень бионакопления в организме фторид-иона и алюминия при изолированном поступлении, чем при комбинированном, подтверждением чего является повышенное в 3,0–3,3 раза содержание в моче алюминия и фторид-иона при изолированной экспозиции, чем при комбинированной ( $p = 0,012$ ). Это может свидетельствовать о возможном

Таблица 1

Содержание в моче фторид-иона и алюминия в условиях экспериментальной и натурной экспозиции

Исследуемая группа	Показатель	Фторид-ион, мг/дм <sup>3</sup>	Алюминий, мг/дм <sup>3</sup>
<i>Экспериментальные исследования</i>			
Опытная группа крыс с изолированным действием веществ	Среднее значение показателя $\pm$ стандартная ошибка среднего, $\bar{X} \pm SEM$	$6,800 \pm 1,571$	$0,057 \pm 0,010$
	Стандартное отклонение, $SD$	3,51	0,0230
	Достоверность различий среднего значения опытной группы с контролем, $p$	0,012	0,012
Опытная группа крыс с комбинированным действием веществ	Среднее значение показателя $\pm$ стандартная ошибка среднего, $\bar{X} \pm SEM$	$2,07 \pm 0,271$	$0,019 \pm 0,005$
	Стандартное отклонение, $SD$	0,606	0,012
	Достоверность различий среднего значения опытной группы с контролем, $p$	0,012	0,012
Контрольная группа крыс	Среднее значение показателя $\pm$ стандартная ошибка среднего, $\bar{X} \pm SEM$	$0,354 \pm 0,062$	$0,006 \pm 0,001$
	Стандартное отклонение, $SD$	0,138	0,010
<i>Натурные исследования</i>			
Группа наблюдения (дети)	Среднее значение показателя $\pm$ стандартная ошибка среднего, $\bar{X} \pm SEM$	$0,687 \pm 0,076$	$0,011 \pm 0,003$
	Стандартное отклонение, $SD$	0,378	0,019
	Достоверность различий среднего значения группы наблюдения с группой сравнения, $p$	0,006	0,039
Группа сравнения (дети)	Среднее значение показателя $\pm$ стандартная ошибка среднего, $\bar{X} \pm SEM$	$0,374 \pm 0,053$	$0,004 \pm 0,001$
	Стандартное отклонение, $SD$	0,167	0,001

<sup>5</sup> The resource for approved human gene nomenclature: веб-сайт [Электронный ресурс] // HGNC: HUGO Gene Nomenclature Committee. – URL: <https://www.genenames.org/> (дата обращения: 10.12.2021).

Таблица 2

Белки и входящие в их состав пептиды, достоверно отличающиеся от контрольных данных, выделенные в протеомном профиле плазмы крови крыс, подверженных изолированному и комбинированному действию фтора и алюминия

Последовательность аминокислотных остатков пептида	Вероятность идентификации пептида, %	Наименование белка	Достоверность модели зависимости «вещество – значимый белок», $p \leq 0,05$
<i>Изолированное действие фтора</i>			
DSLNMWLCPR	47,5	Ядерный рецептор-коактиватор 4	0,009
VDCLKTFGR	18,9	Субъединица ламинина альфа-3	0,070
CYTAVVPLVYGGETK	99,1	J-цепь иммуноглобулина	0,043
VSFLSALEEYTK	96,4	Аполипопротеин А-I	0,025
EAMGKLYNFSTSSR	94,1	Альфа-протеинкиназа 1	0,011
GWVTDGFSSLK	99,4	Аполипопротеин C-III	0,030
LLVVYPWTQR	97,2	Субъединица гемоглобина гамма-2	0,025
FQPTLLTLPR	39,1	Ингибитор плазменной протеазы C1	0,010
NSAISPQK	75,4	Цинковый белковый протеин 644	0,301
<i>Изолированное действие алюминия</i>			
INGKPLPGATPAK	39,8	тРНК селеноцистеин 1-ассоциированный белок 1	0,0001
GLCVATPVQLR	98,7	Дополнение C4-B	0,0001
QRIEALSLMHPSISFSLR	61,3	Белок репарации несоответствия ДНК Mlh3	0,002
NIVQNVR	28,9	Сидерофлексин-3	0,029
LMAKAEDLR	69,8	Нск-ассоциированный белок 5-подобный	0,002
DDLIDLLNEAK	36,8	V-тип протонной АТФазы субъединицы E 1	0,0001
EAMGKLYNFSTSSR	86,2	Альфа-протеинкиназа 1	0,004
QLCGCYLTR	82,3	Триметиллизиндиоксигеназы, митохондрии	0,0001
LPLLPPQLLADLETSSMFTGD LECQKLLMEAMK	97,6	Кельч-подобный белок 4	0,016
GLPDDHAGPIR	35,4	Аланил-тРНК, редактирующий белок Aarsd1	0,001
GLEEELQFSLGSK	97,3	Дополнение C4-B	0,001
DESSLK	42,1	Вероятная E3 убиквитин-протеиновая лигаза MID2	0,0001
EILSEVER	15,2	T-комплекс белка 1 субъединица гамма	0,0001
<i>Комбинированное действие смеси фтора и алюминия</i>			
KMGEMATSGDR	41,9	MARVEL-домен-содержащий белок 2	0,002
FQPTLLTLPR	48,7	Ингибитор протеазы C1 в плазме	0,021
YMPYNHQNK	52,8	Ацил-КоА (8-3) десатураза	0,003
APETGGAPRAPGAGR	75,3	Серин / треонин-протеинкиназа LMTK3	0,037
NSAISPQK	64,8	Цинковый белковый протеин 644	0,069
DSLNMWLCPR	28,9	Ядерный рецептор-коактиватор 4	0,008
TSESGELHGLTTEEFVEGIYK	98,9	Транстиретин	0,006
CYTAVVPLVYGGETK	99,8	J-цепь иммуноглобулина	0,018
VSFLSALEEYTK	96,3	Аполипопротеин А-I	0,060
EAMGKLYNFSTSSR	93,2	Альфа-протеинкиназа 1	0,0001
LPLLPPQLLADLETSSMFTGD	95,1	Кельч-подобный белок 4	0,004
LLVVYPWTQR	98,7	Субъединица гемоглобина гамма-2	0,544
EILSEVER	78,9	T-комплекс белка 1 субъединица гамма	0,012

антагонизме данных химических веществ при развитии негативных эффектов [11].

По результатам натурных исследований установлено, что у детей группы наблюдения, подвергающихся длительной аэрогенной экспозиции одновременно алюминия (0,0005 мг/(кг·день)) и фтора (0,002 мг/(кг·день)), в моче зарегистрирован повышенный в 2,8 раза уровень алюминия и в 1,8 раза – фторид-иона относительно данных группы сравнения ( $p = 0,006-0,039$ ).

В ходе исследования достоверно отличающихся белков плазмы крови крыс групп наблюдения относительно контрольных показателей на двумерных электрофореграммах суммарно идентифицировано 10 белковых фракций при изолированном действии фтора, 13 – при изолированном действии алюминия и 13 – при комбинированной экспозиции смеси изучаемых химических веществ (табл. 2).

При комбинированном действии смеси изучаемых химических веществ установлены следующие

Таблица 3

Тождественные белки, выявленные при экспериментальной и реальной комбинированной экспозиции алюминия и фтора ( $p \leq 0,05$ )

Наименование белка	Относительный объем белкового пятна, int			
	Среднее значение показателя $\pm$ стандартная ошибка среднего, $\bar{X} \pm SEM$			
	при экспериментальной экспозиции		при реальной экспозиции	
	опытная группа с комбинированным действием веществ	контрольная группа	группа наблюдения	группа сравнения
Кельч-подобный белок 4	$4097 \pm 106^{p=0,012}$	$469 \pm 224$	$2548 \pm 57^{p=0,0001}$	$94 \pm 36$
J-цепь иммуноглобулина	$2635 \pm 52^{p=0,007}$	$1785 \pm 86$	$1807 \pm 38^{p=0,0001}$	$101 \pm 34$

щие белки, тождественные белкам, входящим в состав пятен при изолированном воздействии: фтора – ингибитор плазменной протеазы C1, цинковый белковый протеин 644, ядерный рецептор-коактиватор 4, J-цепь иммуноглобулина, аполипопротеин A-I, альфа-протеинкиназа 1, субъединица гемоглобина гамма-2; алюминия – альфа-протеинкиназа 1, Кельч-подобный белок 4, Т-комплекс белка 1 субъединица гамма. Увеличение содержания перечисленных белков, за исключением аполипопротеина A-I, цинкового белкового протеина 64, субъединицы гемоглобина гамма-2, имеет установленную причинно-следственную связь с повышенной концентрацией фторид-иона и алюминия в моче экспериментальных животных при их воздействии в смеси ( $R^2 = 0,81-0,97$ ;  $p = 0,0001-0,018$ ).

Сравнительный анализ достоверно отличающихся измененных белков в протеомном профиле плазмы крови у детей при реальной аэрогенной экспозиции относительно соответствующих данных детей вне экспозиции позволил установить из 25 белковых пятен два белка, количественно и качественно тождественных измененным белкам, установленным при комбинированном одновременном воздействии алюминия и фтора в экспериментальных условиях: J-цепь иммуноглобулина (ген, кодирующий его экспрессию JCHAIN) и Кельч-подобный белок 4 (ген KLHL4) (табл. 3).

Так, у детей группы наблюдения относительно данных детей группы сравнения установлено увеличение в 17,9–27,1 раза объема белков, содержащих

J-цепь иммуноглобулина и Кельч-подобный белок 4 ( $p = 0,0001$ ), что сопоставимо с изменением объема пятен данных белков в эксперименте. Вероятность идентификации выявленных пептидов составила от 98,7 до 99,2 %. Пример двумерной электрофореграммы одного из пептидов представлен на рисунке.

Доказана зависимость увеличения относительного объема Кельч-подобного белка 4 и J-цепи иммуноглобулина от повышенного содержания алюминия и фторид-иона в моче при одновременном воздействии веществ в смеси. Параметры модели для Кельч-подобного белка 4:  $R^2 = 0,07$ ;  $b_0 = 1180,64$ ;  $b_1 = 9141,60$ ;  $b_2 = 190,10$  ( $p = 0,046$ ); и J-цепи иммуноглобулина:  $R^2 = 0,06$ ;  $b_0 = 1804,56$ ;  $b_1 = 5767,11$ ;  $b_2 = 206,47$  ( $p = 0,030$ ).

Обобщение и анализ существующих научных данных о биологической функции идентифицированных белков плазмы крови позволяет прогнозировать развитие ряда негативных эффектов со стороны иммунной и сердечно-сосудистой систем. Так, основная функция J-цепи иммуноглобулина заключается в инициации полимеризации IgM и IgA [15]. Включение J-цепи в полимерный IgA и пентамерный IgM придает этим антителам высокую валентность антигенсвязывающих сайтов и нулевой потенциал активации комплемента. Данные изменения обуславливают способность иммуноглобулинов агглютинировать бактерии и вирусы, что не позволяет им инициировать каскад воспалительных реакций. Тем самым секреторные антитела образуют «первую линию» защиты от патогенов и вредных веществ,

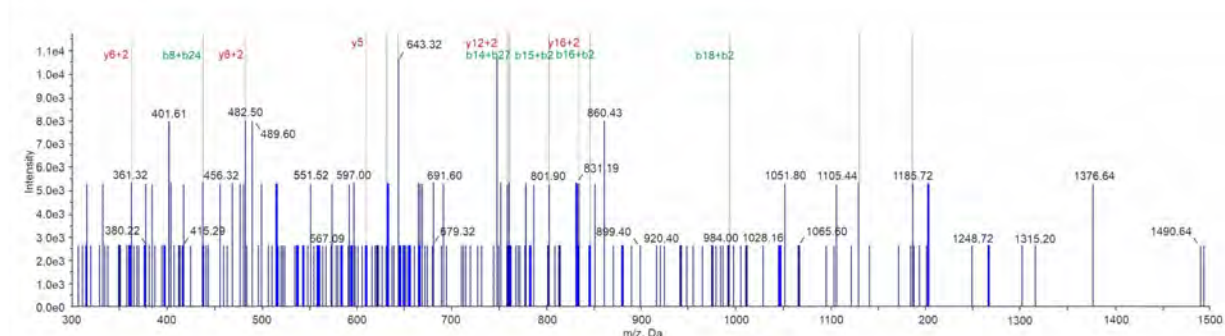


Рис. Масс-спектрометрическая идентификация пептида LPLPPQLLADLETSSMFTGDLCEQKLLMEAMK (Кельч-подобный белок 4) плазмы крови ребенка (база данных SwissProt)

которые проникают в организм через слизистые оболочки [16]. При комбинированном действии алюминия и фторсодержащих соединений наблюдается повышение относительного объема пятна, содержащего J-цепь иммуноглобулина как в реальных, так и в экспериментальных условиях, что может свидетельствовать об адаптивных перестройках иммунного ответа с дальнейшим развитием дефицита IgA и IgM, характерного для хронического воспаления [17].

Белки семейства Kelch играют решающую роль в различных клеточных процессах, включая организацию цитоскелета и стробирование ионных каналов. Данный процесс сопровождается переходом ионного канала из открытого в закрытое состояние [18, 19]. Ионные каналы (калий- и кальций-зависимые), обнаруженные в эндотелиоцитах, вовлечены в транспорт электролитов, нарушение которого может способствовать уменьшению просвета сосудов и увеличению периферического сосудистого сопротивления. В связи с этим можно предположить, что избыточная экспрессия гена, следовательно, и синтез Кельч-подобного белка, запускает механизмы регуляции сосудистого тонуса [20]. При комбинированном воздействии смеси изучаемых химических соединений, как в экспериментальных, так и реальных условиях, установлена прямая связь между повышением уровня Кельч-подобного белка и повышенным содержанием алюминия и фторид-иона в моче. Это может свидетельствовать о негативном воздействии смеси изучаемых веществ на становление склеротических и воспалительных изменений сосудистой стенки при комбинированном поступлении.

Таким образом, идентификация изменений белков плазмы крови – Кельч-подобного белка 4 и J-цепи иммуноглобулина – актуальна для ранней диагностики, прогноза, оценки и предупреждения риска развития заболеваний сердечно-сосудистой, иммунной систем, крови и кроветворных органов, ассоциированных с длительным аэрогенным комбинированным воздействием одновременно соединений алюминия и фтора.

#### Выводы:

1. Длительная аэрогенная комбинированная экспозиция одновременно соединений алюминия и фтора на уровне низких средних суточных доз (0,0005 мг/(кг·день) и 0,002 мг/(кг·день) соответственно) обуславливает в моче экспонированных

детей повышенные (относительно данных неэкспонированных детей) концентрации алюминия (в 2,8 раза) и фторид-иона (в 1,8 раза), что верифицируется результатами экспериментальных исследований комбинированного воздействия смеси изучаемых химических веществ.

2. Обоснованы тождественные омик-маркеры – J-цепь иммуноглобулина (ген JCHAIN) и Кельч-подобный белок 4 (ген KLHL4), экспрессия которых установлена как при экспериментальной, так и при реальной комбинированной аэрогенной экспозиции одновременно соединений алюминия и фтора.

3. Доказана причинно-следственная связь между повышенным уровнем тождественных белков и концентраций алюминия и фторид-иона в моче при одновременном воздействии веществ в смеси.

4. Идентифицированные белковые маркеры плазмы крови при сохраняющейся аэрогенной комбинированной экспозиции соединений алюминия и фтора позволяют прогнозировать развитие негативных эффектов в виде снижения активности гуморального звена иммунитета (при экспрессии J-цепи иммуноглобулина) и нарушения тонуса сосудистой стенки (при экспрессии Кельч-подобного белка 4).

5. Установлены клеточно-молекулярные механизмы вовлечения трансформированного протеомного профиля в развитие негативных эффектов, характеризующиеся: при экспрессии J-цепи иммуноглобулина – увеличением валентности антигенсвязывающих центров IgA и IgM, приобретением нулевого потенциала активации комплемента, детерминирующего адаптивные перестройки иммунного ответа; при экспрессии Кельч-подобного белка 4 – последовательным закрытием калий- и кальцийзависимых ионных каналов эндотелиоцитов, нарушением транспорта электролитов, уменьшением просвета и увеличением сопротивления сосудов.

6. Прогнозируемые негативные эффекты можно оценить как результат простого суммарного (аддитивного) токсического действия алюминия и фтора при их одновременной комбинированной аэрогенной экспериментальной и реальной экспозиции.

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

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

#### Список литературы

1. Assessment of combined exposures to multiple chemicals: report of a WHO/IPCS international workshop on aggregate/cumulative risk assessment // World Health Organization. – 2009. – № 7. – 83 p.
2. Considerations for Assessing the Risks of Combined Exposure to Multiple Chemicals. Series on Testing and Assessment // OECD. – 2018. – № 296. – 119 p.
3. Hadley M.B., Baumgartner J., Vedanthan R. Developing a Clinical Approach to Mitigating Risks of Air Pollution and Protecting Cardiovascular Health // Circulation. – 2018. – Vol. 137, № 7. – P. 725–742. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030377

4. WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2021. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345329/9789240034228-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 12.11.2021).
5. Оценка токсичности и потенциальной опасности наночастиц оксида алюминия для здоровья человека / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, М.С. Степанков, А.М. Игнатова // Экология человека. – 2018. – № 5. – С. 9–15. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-5-9-15
6. Донских И.В. Влияние фтора и его соединений на здоровье населения (обзор данных литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – Т. 91, № 3. – Ч. 2. – С. 179–185.
7. Минтель М.В., Землянова М.А., Жданова-Заплесвичко И.Г. Некоторые аспекты совместного действия алюминия и фтора на организм человека (обзор литературы) // Экология человека. – 2018. – № 9. – С. 12–18. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-9-12-17
8. Методики протеомного анализа и их роль в диагностике акушерской и гинекологической патологии / Н.Г. Сазонова, Т.А. Макаренко, Р.Я. Оловянникова, В.А. Кутяков, А.Б. Салмина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 1. – С. 69–82. DOI: 10.17816/JOWD68169-82
9. Поиск белковых биомаркеров при атеросклерозе с помощью протеомных технологий как перспективное направление науки / Р.А. Жетишева, М.А. Ковалева, И.А. Каменихина, Л.И. Ковалев, В.Г. Наумов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 2. – С. 12–19. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0002
10. Оценка интегральной токсичности факторов и объектов среды обитания с использованием альтернативных биологических тест-моделей: методология и технологии / Е.В. Дроздова, Н.В. Дудчик, С.И. Сычик, В.В. Шевляков. – Минск: Белорусский научно-исследовательский институт транспорта «Транстехника», 2017. – 216 с.
11. Effects of aluminum, fluorine and their mixtures on the enzyme activities of jejunal mucus membrane in the perfusion of small intestine of rats in vivo / B. Xiao, D. Li, Q. Dong, Q. Li, S. Li, C. Zhan // Journal of West China University of Medical Sciences. – 1992. – Vol. 23, № 1. – P. 79–82 (in Chinese).
12. Strunecka A., Strunecky O., Patocka J. Fluoride plus aluminum: Useful tools in laboratory investigations, but messengers of false information // Physiol. Res. – 2002. – Vol. 51, № 6. – P. 557–564.
13. Li L. The biochemistry and physiology of metallic fluoride: action, mechanism, and implications // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – Vol. 14, № 2. – P. 100–114. DOI: 10.1177/154411130301400204
14. Aluminum fluoride affects the structure and functions of cell membranes / M. Suwalsky, B. Norris, F. Villena, F. Cuevas, P. Sotomayor, P. Zatta // Food Chem. Toxicol. – 2004. – Vol. 42, № 6. – P. 925–933. DOI: 10.1016/j.fct.2004.01.016
15. Koshland M.E. The coming of age of the immunoglobulin J chain // Annu. Rev. Immunol. – 1985. – Vol. 3. – P. 425–453. DOI: 10.1146/annurev.iy.03.040185.002233
16. Johansen F.E., Braathen R., Brandtzaeg P. Role of J chain in secretory immunoglobulin formation // Scand. J. Immunol. – 2000. – Vol. 52, № 3. – P. 240–248. DOI: 10.1046/j.1365-3083.2000.00790.x
17. Москалец О.В. Иммуноглобулин А и его селективный дефицит // Казанский медицинский журнал. – Т. 98, № 5. – С. 809–813. DOI: 10.17750/KMJ2017-809
18. KLHL4, a novel p53 target gene, inhibits cell proliferation by activating p21<sup>WAF/CDKN1A</sup> / S.-H. Choi, S.-Y. Cho, J. Song, M.-W. Hur // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2020. – Vol. 530, № 3. – P. 588–596. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.07.100
19. Kelch-like proteins: Physiological functions and relationships with diseases / X. Shi, S. Xiang, J. Cao, H. Zhu, B. Yang, Q. He, M. Ying // Pharmacol. Res. – 2019. – Vol. 148. – P. 104404. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104404
20. Солодков А.П., Беляева Л.Е., Лазуко С.С. Стресс и артериальная гипертензия // Практикуючий лікар. – 2013. – № 3. – С. 78–80.

*Выявление омик-маркеров негативных эффектов, ассоциированных с аэрогенным комбинированным воздействием соединений алюминия и фтора / М.А. Землянова, Н.В. Зайцева, Ю.В. Кольдибекова, А.Н. Пережогин, М.С. Степанков, Н.И. Булатова // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 123–132. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.13*





## Research article

**ON DETECTING OMIC-MARKERS OF NEGATIVE EFFECTS ASSOCIATED WITH COMBINED AEROGENIC EXPOSURE TO ALUMINUM AND FLUORIDE COMPOUNDS****M.A. Zemlyanova<sup>1,2,3</sup>, N.V. Zaitseva<sup>1</sup>, Yu.V. Koldibekova<sup>1</sup>, A.N. Perezhogin<sup>4</sup>, M.S. Stepankov<sup>1</sup>, N.I. Bulatova<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation<sup>2</sup>Perm State National Research University, 15 Bukireva Str., Perm, 614990, Russian Federation<sup>3</sup>Perm National Research Polytechnic University, 29 Komsomolsky prospekt, Perm, 614990, Russian Federation<sup>4</sup>Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East awarded by the Labour Red Banner, 78 Trilissera Str., Irkutsk, 664047, Russian Federation

*At present, it is relevant to study simultaneous combined impacts exerted by chemicals on developing adverse health effects. It is also becoming vital to search for molecular indicators of adverse effects with the altered expression level. This alteration makes it possible to determine peculiarities of molecular and cellular pathogenesis mechanisms regarding a number of non-communicable diseases under exposure to a mixture of chemicals.*

*Our research goal was to comparatively analyze and identify identical omic-markers of adverse effects under experimental and actual combined aerogenic exposure to aluminum and fluoride compounds. We substantiated molecular markers of prenosological changes by sequential implementation of an algorithm which included identifying altered proteins and peptides in blood plasma which were identical both under experimental and actual exposure; detecting and quantifying cause-effect relations between identical proteins and peptides and concentrations of aluminum and fluoride ion in urine.*

*The research results indicate that long-term combined aerogenic exposure to aluminum and fluoride compounds in low average daily doses (0.0005 mg/(kg·day) and 0.002 mg/(kg·day) accordingly) causes elevated concentrations of aluminum (by 2.8 times higher) and fluoride-ion (by 1.8 times higher) in exposed children's urine. This fact is verified by experimental research with its focus on combined exposure to the examined chemicals. We were able to substantiate identical omic-markers, J-chain of immunoglobulin and Kelch-like protein 4 (KLHL4 gene), under simultaneous exposure to aluminum and fluoride compounds both under experimental and actual combined aerogenic exposure. We proved a cause-effect relation between levels of identical proteins and concentrations of aluminum and fluoride ion in urine under simultaneous exposure to the mixture of the examined chemicals. Identified protein markers in blood plasma give an opportunity to predict future adverse effects including developing immunoglobulins A and M deficiency with subsequent humoral immunity failure when J-chain of immunoglobulin is expressed; occurring sclerotic and inflammatory changes in vascular walls when Kelch-like protein 4 is expressed. These predicted adverse effects can be estimated as resulting from simple summated (additive) toxic impacts exerted by aluminum and fluoride under simultaneous combined aerogenic exposure to both chemicals*

**Key words:** aluminum and fluoride ion in urine, risk of adverse effects, isolated and combined exposure, blood plasma proteomic profile, immune system, cardiovascular system, immunoglobulin J-chain and Kelch-like protein 4.

© Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Koldibekova Yu.V., Perezhogin A.N., Stepankov M.S., Bulatova N.I., 2022

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

**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: <http://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

**Yulia V. Koldibekova** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, 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>).

**Alexey N. Perezhogin** – the Head of the Department for Sanitary Protection of the Territory and Emergency Situations Monitoring (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; tel.: +7 (395) 222-04-10; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5678-468X>).

**Mark S. Stepankov** – Junior Researcher at the Laboratory for Biochemical and Nanosensory Diagnostics (e-mail: stepankov@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>).

**Natalya I. Bulatova** – Researcher at the Laboratory for Biochemical and Nanosensory Diagnostics (e-mail: 1179815@mail.ru; tel.: +7 (342) 236-80-18; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3392-9097>).

## References

1. Assessment of combined exposures to multiple chemicals: report of a WHO/IPCS international workshop on aggregate/cumulative risk assessment. *World Health Organization*, 2009, no. 7, 83 p.
2. Considerations for Assessing the Risks of Combined Exposure to Multiple Chemicals, Series on Testing and Assessment. *OECD*, 2018, no. 296, 119 p.
3. Hadley M.B., Baumgartner J., Vedanthan R. Developing a clinical approach to mitigating risks of air pollution and protecting cardiovascular health. *Circulation*, 2018, vol. 137, no. 7, pp. 725–742. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030377
4. WHO global air quality guidelines, Particulate matter (PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. *World Health Organization*, 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345329/9789240034228-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (12.11.2021).
5. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Stepankov M.S., Ignatova A.M. Scientific forecasting of toxicity and evaluation of hazard potential of aluminum oxide nanoparticles for human health. *Ekologiya cheloveka*, 2018, no. 5, pp. 9–15. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-5-9-15 (in Russian).
6. Donskikh I.V. The influence of fluorine and its compounds on people's health (literature review). *Byulleten' VSNTs SO RAMN*, 2013, vol. 91, no. 3, part 2, pp. 179–185 (in Russian).
7. Mintel M.V., Zemlyanova M.A., Zhdanova-Zaplesvichko I.G. Some aspects of synergistic action of aluminum and fluorine on human body (literature review). *Ekologiya cheloveka*, 2018, no. 9, pp. 12–18. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-9-12-17 (in Russian).
8. Sazonova N.G., Makarenko T.A., Olovyanikova R.Ya., Kutaykov V.A., Salmina A.B. Proteomic analysis methods and their role in the diagnosis of obstetric and gynecological pathology. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*, 2019, vol. 68, no. 1, pp. 69–82. DOI: 10.17816/JOWD68169-82 (in Russian).
9. Zhetisheva R.A., Kovaleva M.A., Kamenihina I.A., Kovalev L.I., Naumov V.G. The protein biomarkers search in atherosclerosis using proteomic technologies – as a promising area of science. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2020, no. 2, pp. 12–19. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0002 (in Russian).
10. Drozdova E.V., Dudchik N.V., Sychik S.I., Shevlyakov V.V. Otsenka integral'noi toksichnosti faktorov i ob"ektov sredy obitaniya s ispol'zovaniem al'ternativnykh biologicheskikh test-modelei: metodologiya i tekhnologii [Integrated toxicity assessment of environmental factors and objects using alternative biological test models: methodology and technology]. Minsk, Belorusskii nauchno-issledovatel'skii institut transporta «Transtekhnika» Publ., 2017, 216 p. (in Russian).
11. Xiao B., Li D., Dong Q., Li Q., Li S., Zhan C. [Effects of aluminum, fluorine and their mixtures on the enzyme activities of jejunal mucus membrane in the perfusion of small intestine of rats in vivo]. *Journal of West China University of Medical Sciences*, 1992, vol. 23, no. 1, pp. 79–82 (in Chinese).
12. Strunecka A., Strunecky O., Patocka J. Fluoride plus aluminum: Useful tools in laboratory investigations, but messengers of false information. *Physiol. Res.*, 2002, vol. 51, no. 6, pp. 557–564.
13. Li L. The biochemistry and physiology of metallic fluoride: action, mechanism, and implications. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, vol. 14, no. 2, pp. 100–114. DOI: 10.1177/154411130301400204
14. Suwalsky M., Norris B., Villena F., Cuevas F., Sotomayor P., Zatta P. Aluminum fluoride affects the structure and functions of cell membranes. *Food Chem. Toxicol.*, 2004, vol. 42, no. 6, pp. 925–933. DOI: 10.1016/j.fct.2004.01.016
15. Koshland M.E. The coming of age of the immunoglobulin J chain. *Annu. Rev. Immunol.*, 1985, vol. 3, pp. 425–453. DOI: 10.1146/annurev.iy.03.040185.002233
16. Johansen F.E., Braathen R., Brandtzaeg P. Role of J chain in secretory immunoglobulin formation. *Scand. J. Immunol.*, 2000, vol. 52, no. 3, pp. 240–248. DOI: 10.1046/j.1365-3083.2000.00790.x
17. Moskalets O.V. Immunoglobulin A and its selective deficiency. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, vol. 98, no. 5, pp. 809–813. DOI: 10.17750/KMJ2017-809 (in Russian).
18. Choi S.-H., Cho S.-Y., Song J., Hur M.-W. KLHL4, a novel p53 target gene, inhibits cell proliferation by activating p21<sup>WAF/CDKN1A</sup>. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2020, vol. 530, no. 3, pp. 588–596. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.07.100
19. Shi X., Xiang S., Cao J., Zhu H., Yang B., He Q., Ying M. Kelch-like proteins: Physiological functions and relationships with diseases. *Pharmacol. Res.*, 2019, vol. 148, pp. 104404. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104404
20. Solodkov A.P., Belyaeva L.E., Lazuko S.S. Stress i arterial'naya gipertenziya [Stress and arterial hypertension]. *Praktikuyuchii likar*, 2013, no. 3, pp. 78–80 (in Russian).

Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Koldibekova Yu.V., Perezhogin A.N., Stepankov M.S., Bulatova N.I. On detecting omic-markers of negative effects associated with combined aerogenic exposure to aluminum and fluoride compounds. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 123–132. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.13.eng

Получена: 21.01.2022

Одобрена: 04.03.2022

Принята к публикации: 11.03.2022



Научная статья

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ГАПТЕННОЙ СЕНСIBILИЗАЦИИ К ФЕНОЛУ У ДЕТЕЙ

**О.В. Долгих, Д.Г. Дианова**

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

*Загрязнение атмосферы фенолом является фактором, формирующим риски для здоровья детского населения, проживающего в зоне влияния выбросов предприятия черной металлургии. В связи с этим проведена оценка уровня специфической гаптенной сенсibilизации у детей, проживающих в условиях избыточной аэрогенной экспозиции фенолом.*

*Гигиеническую оценку загрязнения атмосферного воздуха осуществляли на территориях детских садов, расположенных в различной удаленности от зоны промышленного предприятия (1 и 5 км – территории наблюдения 1 и 2 соответственно), характеризующегося выбросами фенола и создающего его опасные концентрации, превышающие ПДК<sub>мр</sub>. Территория сравнения характеризуется отсутствием загрязнения атмосферы промышленными выбросами. Группу наблюдения 1 составили 99 детей (территория наблюдения 1), группу наблюдения 2 – 92 ребенка (территория наблюдения 2) и группу сравнения – 95 детей. У всех обследуемых изучено содержание фенола в крови, уровень IgG специфического к фенолу. Превышения допустимых значений по фенолу в атмосферном воздухе зарегистрированы на территории наблюдения 1 – 1,7 ПДК<sub>мр</sub>, на территории наблюдения 2 – 1,1 ПДК<sub>мр</sub>.*

*Межгрупповое сравнение уровней фенола в крови всех обследуемых детей выявило, что в крови детей группы наблюдения 1 отмечается статистически значимое ( $p = 0,031$ ) повышение в 1,9 раза гидроксибензола относительно группы сравнения. Выработка специфических антител класса G выше верхней границы физиологической нормы обнаружена у 60 и 36 % детей, проживающих и посещающих ДДУ в зонах минимальной и максимальной удаленности от источника выбросов фенола соответственно. Результаты исследования продемонстрировали, что гаптен-ассоциированное повышение уровня IgG специфического к фенолу у детей раннего дошкольного возраста ассоциировано с избыточным уровнем контаминантной нагрузки на биосреды фенолом ( $OR = 14,75$ ; 95 % ДИ = 6,45–33,73;  $p < 0,05$ ).*

**Ключевые слова:** фенол, аэрогенное загрязнение, гаптены, иммуноглобулин G специфический к фенолу, дети дошкольного возраста, контаминантная нагрузка, сенсibilизация, риск развития аллергопатологии.

Стремительная урбанизация и высокие темпы индустриализации способствуют значительному загрязнению окружающей среды [1]. Антропогенные источники вносят значительный вклад в загрязнение атмосферы фенолом и его производными [2, 3]. По оценкам экспертов во многих мегаполисах мира отмечается сверхнормативное загрязнение воздушной среды фенолом<sup>1</sup> [4–7]. Оценка состояния атмосферного воздуха селитебных территорий РФ в целом за период 2015–2020 гг. показала увеличение процента проб с превышением ПДК по содержанию гидроксибензола (фенол) и его производных в 1,45 раза (с 0,86 до 1,25)<sup>1</sup>.

Фенол при ингаляционном поступлении в организм выступает в качестве сенсibilизирующего

агента и обладает способностью проявлять проаллергическую активность [8]. Развитие IgG-специфической сенсibilизации к фенолу формирует риск развития бронхиальной астмы, аллергического ринита, астмоидного бронхита, поллиноза, гипертрофических изменений слизистой респираторного тракта. Дети, в отличие от взрослых, более чувствительны к воздействию фенола. В условиях экспозиции фенолом в биосредах детского организма, относительно взрослого человека, идентифицируются более высокие концентрации поллютанта, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями (дыхательная поверхность легких по отношению к массе тела больше, чем у взрослых, узкие дыхательные пути, несовершенная система детоксика-

© Долгих О.В., Дианова Д.Г., 2022

**Долгих Олег Владимирович** – доктор медицинских наук, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>).

**Дианова Дина Гумаровна** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории методов клеточной диагностики отдела иммунобиологических методов диагностики (e-mail: dianovadina@rambler.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0170-1824>).

<sup>1</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021.

ции, возрастные особенности иммунной системы и др.)<sup>2</sup> [9]. Возраст ребенка от 4 до 6 лет является одним из критических периодов при формировании иммунитета и характеризуется Th-2-смещением цитокинового профиля и максимальной гиперпродукцией антител класса Е в сравнении с другими периодами детства [8, 10]. Кроме того, дети, рост которых относительно взрослого человека намного меньше, подвергаются воздействию более высоких концентраций фенола в связи с тем, что более значительные уровни его паров регистрируются ближе к поверхности Земли<sup>2</sup>.

Очевидно, загрязнение атмосферы гидроксibenзолом обуславливает риск развития сенсибилизации и аллергопатологии у детей дошкольного возраста как наиболее чувствительной группы населения. Характеристика группового, индивидуального профиля специфической IgG-сенсибилизации к фенолу необходима для раннего выявления восприимчивости к химическим веществам техногенного происхождения, что в дальнейшем будет способствовать принятию профилактических мер для снижения уровня заболеваний, ассоциированных с аэрогенным воздействием фенола.

**Цель исследования** – оценить уровень специфической гаптенной сенсибилизации у детей, проживающих в условиях избыточной аэрогенной экспозиции фенолом.

**Материалы и методы.** Выполнена гигиеническая оценка атмосферного воздуха на территориях детских садов, расположенных в различной удаленности от предприятия черной металлургии, выбросы которого создают опасные концентрации фенола, превышающие ПДК<sub>мр</sub> (территория наблюдения 1 располагается в 1 км от предприятия, территория наблюдения 2 – в 5 км). В качестве территории сравнения выбрана территория, условия которой характеризуются отсутствием источников выбросов фенола. Гигиеническая оценка качества воздуха выполнялась согласно РД 52.04.186-89 «Руководство по контролю загрязнения атмосферы»<sup>3</sup>, использовались две нормативные величины: среднесуточная концентрация (ПДК<sub>сс</sub>) и максимальная разовая (ПДК<sub>мр</sub>). Проанализированы данные об объемах и составе выбросов от стационарных и передвижных источников (№ 2–ТП (воздух)).

Диагностические исследования выполнены согласно требованиям, изложенным в Хельсинкской декларации ВМА (1964, 2013). Для изучения уровня

общей сенсибилизации и специфической сенсибилизации к фенолу выполнено обследование 286 детей младшего дошкольного возраста, проживающих и посещающих детские дошкольные учреждения (ДДУ) на исследуемых территориях. Группа сравнения – 95 детей, проживающих и посещающих ДДУ на «условно чистой» территории. Группа наблюдения 1 – 99 детей и группа наблюдения 2 – 92 ребенка, проживающих и посещающих ДДУ на территории наблюдения 1 и территории наблюдения 2 соответственно. Критерии включения в исследование: возраст детей от 4 до 6 лет, проживание не менее пяти лет на исследуемых территориях. Критерии исключения: участие в другом исследовании, невозможность или нежелание родителей обследуемых детей подписать информационное согласие на участие в исследовании. Все родители (опекуны) подписали информированное согласие на участие в исследовании и использование персональных данных.

Химический анализ крови детей включал количественное определение содержания фенола методом газовой хроматографии в соответствии с МУК 4.1.2102-4.1.2116-06<sup>4</sup> на капиллярном газовом хроматографе «Кристалл 2000» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия).

Содержание IgG специфического к фенолу выполнено аллергосорбентным методом, IgE общего – методом иммуноферментного анализа на анализаторе Sunrise (Tecan, Австрия).

Статистическая обработка и анализ полученных результатов выполнены с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). В качестве критерия нормальности распределения признаков в группах обследуемых детей использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Для проверки нулевых гипотез о равенстве средних значений между двумя независимыми группами с нормальным распределением применялся двухвыборочный критерий Стьюдента. Представленные данные описаны с помощью среднего арифметического значения ( $M$ ), ошибки среднего арифметического ( $m$ ) и 95%-ного доверительного интервала для среднего (95 % ДИ). Сравнение выборочных данных с физиологическими уровнями выполнено с использованием одновыборочного критерия Уилкоксона. Для оценки связи исследуемых ответов с воздействием фактора (фенол) рассчитывали отношение шансов ( $OR$ ) и 95%-ный доверительный интервал

<sup>2</sup> Medical management guidelines for phenol [Электронный ресурс] // ATSDR. – 2014. – URL: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/MMG/MMGDetails.aspx?mmgid=144&toxid=27> (дата обращения: 01.03.2022).

<sup>3</sup> РД 52.04.186-89. Руководство по контролю загрязнения атмосферы [Электронный ресурс]. – М.: Госкомгидромет СССР; Министерство здравоохранения СССР, 1991. – 695 с. – URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293854/4293854583.pdf> (дата обращения: 01.03.2022).

<sup>4</sup> МУК 4.1.2102-4.1.2116-06. Определение вредных веществ в биологических средах: Сборник методических указаний / утв. и введ. в действие Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 9 августа 2006 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200066799> (дата обращения: 01.03.2022).

для отношения шансов. Для всех выполненных анализов различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** На территориях наблюдения уровень загрязнения атмосферного воздуха сформирован выбросами загрязняющих веществ от стационарных источников. Так, валовый выброс фенола (гидроксibenзола) (код 1071) составил 97,721626 т/г., максимальный разовый – 3,0533076 г/с.

Содержание фенола в атмосфере исследуемых территорий наблюдения (по усредненным значениям) обнаружено в значениях ниже ПДК<sub>сс</sub> (до 0,68 ПДК). Установлено, что на территориях в зоне влияния выбросов промышленного предприятия среднее значение превышения ПДК<sub>сс</sub> фенола в атмосферном воздухе в среднем в 2,4 раза выше, чем на территории, характеризующейся отсутствием загрязнения атмосферы промышленными выбросами. Оценка максимальных разовых концентраций загрязняющих веществ, выбрасываемых предприятием черной металлургии, выявила, что наблюдались превышения допустимых значений по фенолу на территории наблюдения 1 – 1,74 ПДК<sub>мр</sub>, на территории наблюдения 2 – 1,09 ПДК<sub>мр</sub>.

Обнаружено, что у детей группы наблюдения 1 в биологических субстратах (кровь) статистически значимо ( $p = 0,031$ ) в 1,9 раза повышено содержание фенола относительно значений, зафиксированных у детей группы сравнения (табл. 1). В образцах крови детей группы наблюдения 1 доля проб с повышенным содержанием фенола в крови относительно значений, полученных у обследуемых группы сравнения, составила 88,9 %. Среднегрупповое содержание фенола в биосредах детей группы наблюдения 2 не имело статистически значимых различий ( $p = 0,376$ ) по отношению к результатам, полученным у обследуемых группы сравнения. У детей, проживающих на территории наблюдения 2, доля проб со значительным превышением концентрации фенола в крови относительно значений,

полученных у детей, проживающих на территории сравнения, составила 75 %.

Установлено, что у всех обследуемых детей концентрация общего иммуноглобулина Е статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышает физиологические значения 0–49,9 МЕ/см<sup>3</sup>. Сравнительная характеристика показателей, характеризующих специфическую сенсibilизацию к приоритетному фактору, выявила, что у детей, проживающих и посещающих ДДУ вне экспозиции фенола, уровень IgG специфический к фенолу идентифицирован в диапазоне физиологических значений 0–0,13 усл. ед. У обследуемых группы наблюдения 1 статистически значимо ( $p = 0,003$ ) в 4 раза повышена концентрация специфического IgG к фенолу по сравнению с аналогичными показателями у обследуемых групп сравнения. Статистически значимо ( $p = 0,014$ ) в 3,5 раза повышен уровень специфической сенсibilизации IgG к фенолу у детей группы наблюдения 2 относительно результатов, полученных у детей группы сравнения. Обнаружено, что у детей, проживающих и посещающих ДДУ на территориях наблюдения (территории с различной удаленностью от источников влияния промышленных выбросов), продукция IgG специфического к фенолу статистически значимо ( $p < 0,05$ ) в среднем в 1,2 раза превышает верхнюю границу физиологического диапазона.

У детей группы сравнения, групп наблюдения 1 и 2 доля проб со значительным повышением концентрации IgE общего по сравнению с физиологической нормой составила 38,3, 58 и 43,3 % соответственно (табл. 2). У обследуемых группы наблюдения 1 гиперпродукция IgG специфического к фенолу обнаружена в 58 % анализируемых пробах сыворотки крови, кратность превышения по сравнению с результатами, полученными в группе сравнения, составила 6,7 раза. Доля проб с завышенным содержанием иммуноглобулина специфического к фенолу относительно физиологической нормы у детей группы наблюдения 2 составила 36,2 % против 8,7 % случаев в группе сравнения, кратность превышения составила 4,2 раза.

Таблица 1

Химический анализ биосред и профиль сывороточных иммуноглобулинов у детей, экспонированных фенолом

Показатель	Группа сравнения, $n = 95$	Группа наблюдения 1, $n = 99$	Группа наблюдения 2, $n = 92$	$p^1$	$p^2$
Фенол в крови, мг/дм <sup>3</sup>					
$M(m)$	0,0379 (0,0083)	0,0732 (0,014)	0,0563 (0,019)	$t = 2,17$	$t = 0,89$
95 % ДИ	0,02–0,05	0,07–0,08	0,05–0,06	$p = 0,031$	$p = 0,376$
Профиль сывороточных иммуноглобулинов					
IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup>					
$M(m)$	75,37 (17,00) *	144,84 (33,10) *	87,76 (25,00) *	$t = 1,87$	$t = 0,41$
95 % ДИ	71,84–78,90	136,42–153,26	82,52–93,00	$p = 0,634$	$p = 0,682$
IgG специфический к фенолу, усл. ед.					
$M(m)$	0,04 (0,005)	0,16 (0,04) *	0,14 (0,04) *	$t = 2,98$	$t = 2,48$
95 % ДИ	0,03–0,05	0,15–0,17	0,13–0,15	$p = 0,003$	$p = 0,014$

Примечание:  $p^1$  – достоверность различий показателей между группой сравнения и группой наблюдения № 1 согласно  $t$ -критерию Стьюдента;  $p^2$  – достоверность различий показателей между группой сравнения и группой наблюдения № 2 согласно  $t$ -критерию Стьюдента; \* – статистически значимые различия с физиологической нормой согласно одновыборочному критерию Уилкоксона, различия считаются статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Частота отклонений от физиологической нормы показателей аллергической настроенности у детей с различным уровнем контаминации биосред фенолом

Показатель	Физиологическая норма	Группа сравнения, <i>n</i> = 95		Группа наблюдения 1, <i>n</i> = 99		Группа наблюдения 2, <i>n</i> = 92	
		Доля проб с отклонением от физиологической нормы, %					
		выше	ниже	выше	ниже	выше	ниже
IgE общий	0–49,9	38,3	0	58	0	43,3	0
IgG специфический к фенолу	0–0,13	8,7	0	58	0	36,2	0

Анализ отношения шансов демонстрирует связь контаминантной нагрузки с повышением специфической сенсибилизации к фенолу у детей группы наблюдения 2 ( $OR = 6,08$ ; 95 % ДИ = 2,62–14,09;  $p < 0,05$ ). Установлено, что с увеличением гаптенной (фенол) нагрузки повышается риск избыточной продукции общего иммуноглобулина Е и иммуноглобулина G специфического к фенолу у обследуемых, проживающих на территории наблюдения 1 ( $OR = 2,22$ ; 95 % ДИ = 1,25–3,95;  $p < 0,05$  и  $OR = 14,75$ ; 95 % ДИ = 6,45–33,73;  $p < 0,05$  соответственно).

В научных исследованиях последнего десятилетия показано негативное влияние фенола на иммунную систему, ассоциированное с формированием аллергических реакций [9–11]. Полагают, иммуномодулирующий эффект фенола опосредован его тропностью к рецепторами эстрогена (ER), рецепторам, активирующим пролиферацию пероксисом (PPAR), арилуглеводородным рецепторам (AhR), способностью вызывать Th2-смещение цитокинового профиля [8, 12–15].

Эстрогеновые рецепторы, в значительном количестве экспонируемые на многих иммунокомпетентных клетках, выполняют важнейшую роль в регуляции пролиферативной и функциональной активности иммунцитов, поддерживают баланс Th1- и Th2-цитокинов. Активация рецепторов к эстрогену индуцирует дегрануляцию тучных клеток посредством изменения внутриклеточного гомеостаза кальция. Дополнительно эстрогеноподобные химические вещества вызывают быстрое дозозависимое высвобождение  $\beta$ -гексозаминидазы из тучных клеток, тем самым усиливая IgE-опосредованное высвобождение гистамина из тучных клеток [15]. PPAR относится к основным регуляторам энергетического баланса в клетке и активности транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, а также является важнейшим участником регуляции процессов воспаления и фиброза [16]. В ряде экспериментальных и клинических исследований установлена способность фенола и его метаболитов (гидрохинон) вызывать гиперпродукцию интерлейкина 4 и повышение уровня иммуноглобулина Е [10, 12, 13]. В экспериментальных моделях астмы Th2-зависимая девиация иммунного ответа способствовала значительной генерации активных форм

кислорода, что обуславливало усиление степени тяжести воспалительного процесса [16]. Доказано значение AhR в осуществлении протективного ответа организма на воздействие ксенобиотиков. Арилуглеводородный рецептор играет защитную роль при развитии аутоиммунной патологии, онкологического процесса и аллергии. Фермент индолеамин-пиррол-2,3-диоксигеназ (IDO) катализирует расщепление незаменимой аминокислоты триптофана (TRP) до N-формил-кинуренина и обладает протективным эффектом при развитии бронхиальной астмы. В системе *in vivo* (в моделях у животных) показано, что AhR и NF- $\kappa$ B участвуют в регуляции экспрессии IDO [17]. Установлено, значение арилуглеводородного рецептора в продукции иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM, IgE) и процессе переключения их различных классов (IgG–IgE), а также изотипов IgG в плазматической клетке<sup>5</sup>.

Интенсивное загрязнение воздушного бассейна промышленными выбросами (гидроксибензол (фенол) и его производные) приводит к ухудшению здоровья населения [18–20]. Дети, проживающие в зонах влияния выбросов промышленных предприятий, относятся к наиболее чувствительной группе риска, испытывая значительную нагрузку внешних неблагоприятных факторов. Установлено, что сверхнормативное загрязнение атмосферного воздуха фенолом вызывает выраженную сенсибилизацию организма. Между тем следует помнить о существующей опасности сенсибилизации малыми дозами иммуноотропного химического вещества. Также фенол является веществом с высоким алергизирующим потенциалом<sup>2</sup> [8]. Ряд аллергических заболеваний имеет IgE-зависимый и IgG4-зависимый сценарии развития, предопределяя повышение уровня специфических антител в сыворотке крови. Однако идентификация IgE общего и специфических антител класса IgG в диапазоне физиологических значений не является свидетельством отсутствия сенсибилизации и / или аллергической реакции, так как не исключено связывание иммуноглобулина G тканями или локальная продукция IgG. Результаты настоящего исследования согласуются с ранее полученными данными о негативном аэрогенном воздействии фенола на иммунную систему, которое характеризуется развитием

<sup>5</sup> Kashgari B.F. Determining the role of the AhR in immunoglobulin expression and class switch recombination: diss. thesis for MS [Электронный ресурс] // Wright State University. – 2015. – 85 p. – URL: [https://corescholar.libraries.wright.edu/etd\\_all/1591](https://corescholar.libraries.wright.edu/etd_all/1591) (дата обращения: 18.12.2021).

сенсibilизации, ассоциированной с уровнем экспозиции иммуноотропного химического вещества<sup>2</sup> [10].

Таким образом, на территориях, где приоритетным фактором антропогенного загрязнения воздушного бассейна является фенол, у детского населения формируется риск развития специфической сенсibilизации, что запускает формирование и манифестацию аллергических заболеваний, ассоциированных с ингаляционным поступлением иммуноотропного химического вещества, в критические периоды детского возраста. На территории в минимальной удаленности от зоны с высоким уровнем концентрации промышленного производства (территория наблюдения 1) отмечалось превышение допустимых значений по фенолу в атмосферном воздухе до 1,7 ПДК<sub>мр</sub>, а на территории, расположенной в максимальной удаленности возможного влияния промышленных выбросов (территория наблюдения 2), – 1,1 ПДК<sub>мр</sub>. В крови детей, проживающих вблизи источника промышленных выбросов (группа наблюдения 1), обнаружено статистически значимое ( $p = 0,031$ ) повышение в 1,9 раза среднegrupпового содержания фенола в крови по сравнению со значениями, установленными у детей, проживающих вне зоны влияния выбросов фенола (группа сравнения). Межгрупповое сравнение уровней фенола в крови детей группы наблюдения 2 (дети, проживающие в значительной удаленности от зоны промышленного предприятия) и группы сравнения не выявило статистически значимых различий. Установлено статистически значимое ( $p = 0,003–0,014$ ) повышение в 4,0 и 3,5 раза уровня специфических антител IgG к фенолу у детей, проживающих в минимальной и максимальной удаленности от промышленного источника поступления фенола в атмосферу, соответственно. Гиперпродукция специфического имму-

ноглобулина G к фенолу обнаружена у 60 % детей группы наблюдения 1 и у 36 % обследованных группы наблюдения 2. Результаты математического моделирования подтверждают иммунологически опосредованное повышение чувствительности организма к хроническому воздействию фенола ( $OR = 6,08–14,75$ ;  $p < 0,05$ ). Представленные результаты исследования указывают о влиянии уровня аэрогенной экспозиции фенолом на степень контаминации биосред данным химическим веществом, тем самым обуславливая частоту развития и степень тяжести развития сенсibilизации и аутоиммунитета.

Ингаляционная гаптенная химическая нагрузка (фенолом) на организм детей в возрасте 4–6 лет способствует развитию специфической сенсibilизации к иммуноотропному веществу антропогенного происхождения и формирует риск развития аллергических заболеваний. Сравнительная характеристика группового и индивидуального профилей специфических антител класса IgG к фенолу, представленная в данном исследовании, подтверждает, что степень сенсibilизации в условиях хронической аэрогенной экспозиции фенолом ассоциирована с уровнем экспозиции гаптена (фенола) ниже предельно допустимой концентрации. Показано, что гаптенассоциированный уровень IgG специфического к фенолу у детей раннего дошкольного возраста, проживающих в зоне его низкoуровневой аэрогенной экспозиции, является критерием ранних проявлений сенсibilизации и формирования аллергопатологии ( $OR = 14,75$ ; 95 % ДИ = 6,45–33,73;  $p < 0,05$ ).

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

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

### Список литературы

1. Маснавиева Л.Б., Ефимова Н.В., Кудаева И.В. Риск развития сенсibilизации к экополлютантам у подростков с наследственным химическим грузом // Анализ риска здоровья. – 2021. – № 2. – С. 123–131. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.12
2. Rubio M.A., Bustamante P., Vázquez Y.P. Atmospheric phenolic derivatives as tracers in an urban area // J. Chil. Chem. Soc. – 2019. – Vol. 64, № 2. – P. 4407–4411. DOI: 10.4067/S0717-97072019000204407
3. Lee H., Jun Z., Zahra Z. Phytoremediation: the sustainable strategy for improving indoor and outdoor air quality // Environments. – 2021. – Vol. 8, № 11. – P. 118. DOI: 10.3390/environments8110118
4. Delhomme O., Morville S., Millet M. Seasonal and diurnal variations of atmospheric concentrations of phenols and nitrophenols measured in the Strasbourg area, France // Atmos. Pollut. Res. – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 16–22. DOI: 10.5094/APR.2010.003
5. Kynadi A.S., Suchithra T.V. Bacterial degradation of phenol to control environmental pollution // Microbial biotechnology. Volume 1. Applications in Agriculture and Environment / ed. by J. Patra, C. Vishnuprasad, G. Das. – Singapore: Springer, 2017. – Chapter 11. – P. 245–263. DOI: 10.1007/978-981-10-6847-8\_11
6. Molina L.T. Introductory lecture: air quality in megacities // Faraday Discuss. – 2021. – Vol. 226. – P. 9–52. DOI: 10.1039/D0FD000123F
7. Vasiljevic T., Harner T. Bisphenol A and its analogues in outdoor and indoor air: Properties, sources and global levels // Sci. Total Environ. – 2021. – № 789. – P. 148013. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.148013
8. *In utero* exposure to select phenols and phthalates and respiratory health in five-year-old boys: a prospective study / C. Vernet, I. Pin, L. Giorgis-Allemand, C. Philippat, M. Benmerad, J. Quantin, A.M. Calafat, X. Ye [et al.]. // Environ. Health Perspect. – 2017. – Vol. 125, № 9. – P. 097006. DOI: 10.1289/EHP1015
9. Зайцева Н.В., Дианова Д.Г., Долгих О.В. Адаптационные возможности иммунной системы в условиях хронического воздействия фенола // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2013. – Т. 15, № 3 (6). – С. 1779–1782.
10. Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности специфической сенсibilизации к гаптенам и иммунный статус у обучающихся различных возрастных групп // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 209–216. DOI: 10.46235/1028-7221-266-FOH
11. Nowak K., Jabłońska E., Ratajczak-Wrona W. Immunomodulatory effects of synthetic endocrine disrupting chemicals on the development and functions of human immune cells // Environ. Int. – 2019. – Vol. 125. – P. 350–364. DOI: 10.1016/j.envint.2019.01.078

12. Effects of benzo[a]pyrene, 2-bromopropane, phenol and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on proinflammatory cytokines gene expression by mice spleen cells / H.J. Kim, B.N. Kang, S.W. Cho, H.Y. Son, K.S. Jeong, S.J. Park, S.H. Kim, S.R. Kim [et al.] // J. Vet. Sci. – 2002. – Vol. 3, № 4. – P. 247–254. DOI: 10.4142/jvs.2002.3.4.247
13. Enguita F.J., Leitão A.L. Hydroquinone: environmental pollution, toxicity, and microbial answers // Biomed Res. Int. – 2013. – Vol. 2013. – P. 542168. DOI: 10.1155/2013/542168
14. Predicting estrogen receptor activation by a group of substituted phenols: An integrated approach to testing and assessment case study / F. Webster, M. Gagné, G. Patlewicz, P. Pradeep, N. Trefiak, R.S. Judson, T.S. Barton-Maclaren // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2019. – Vol. 106. – P. 278–291. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.05.017
15. Estrogen and estrogen receptor signaling promotes allergic immune responses: Effects on immune cells, cytokines, and inflammatory factors involved in allergy / Z. Fan, H. Che, S. Yang, C. Chen // Allergol. Immunopathol. (Madr.). – 2019. – Vol. 47, № 5. – P. 506–512. DOI: 10.1016/j.aller.2019.03.001
16. The importance of metabolism for immune homeostasis in allergic diseases / J. Rodriguez-Coira, A. Villaseñor, E. Izquierdo, M. Huang, T.C. Barker-Tejeda, U. Radzikowska, M. Sokolowska, D. Barber // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 692004. DOI: 10.3389/fimmu.2021.692004
17. The mannose receptor negatively modulates the Toll-like receptor 4–aryl hydrocarbon receptor–indoleamine 2,3-dioxygenase axis in dendritic cells affecting T helper cell polarization / F. Salazar, L. Hall, O.H. Negm, D. Awuah, P.J. Tighe, F. Shakib, A.M. Ghaemmaghami // J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 137, № 6. – P. 1841–1851.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.033
18. Autopsy report for chemical burns cresol solution / Y. Emoto, K. Yoshizawa, N. Shikata, A. Tsubura, Y. Nagasaki // Exp. Toxicol. Pathol. – 2016. – Vol. 68, № 1. – P. 99–102. DOI: 10.1016/j.etp.2015.09.005
19. EPA/635/R-02/006. Toxicological review of phenol (Cas No. 108-95-2) // U.S. Environmental Protection Agency. – Washington D.C., 2002. – 213 p.
20. Michalowicz J., Duda W. Phenols – Sources and Toxicity // Polish J. Of Environ. Stud. – 2007. – Vol. 16, № 3. – P. 347–362.

Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности формирования специфической гаптенной сенсибилизации к фенолу у детей // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 133–139. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.14

UDC 612.017.3

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.14.eng



Research article

## PECULIARITIES DETECTED IN FORMATION OF SPECIFIC HAPTEN SENSITIZATION TO PHENOL IN CHILDREN

**O.V. Dolgikh, D.G. Dianova**

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 6140045, Russian Federation

*Phenol contamination in ambient air is a factor which creates health risks for children living in a zone influenced by emissions from a ferrous metallurgy enterprise. Our research goal was to assess specific hapten sensitization in children living under excessive aerogenic exposure to phenol.*

*We performed hygienic assessment of ambient air pollution on territories of pre-school children facilities located at various distances from a zone influenced by the examined enterprise (1 km and 5 km were the test territories No. 1 and 2 accordingly) which emitted phenol thus creating elevated concentrations of the chemical in ambient air being higher than single maximum MPC. Ambient air on a selected reference territory was not polluted with any industrial emissions. The test group No. 1 was made of 99 children (the test territory No. 1); the test group No. 2, 92 children (the test territory No. 2); and the reference group, 95 children (the reference territory). We analyzed phenol contents and levels of IgG specific to phenol in blood of all the examined children. Phenol concentrations in ambient air were higher than its permissible levels on the test territory No. 1, 1.7 single maximum MPC, and the test territory No. 2, 1.1 single maximum MPC.*

© Dolgikh O.V., Dianova D.G., 2022

**Oleg V. Dolgikh** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department for Immune-Biological Diagnostic Procedures (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>).

**Dina G. Dianova** – Doctor of Medical Sciences, Senior researcher at the Laboratory for Cellular Diagnostics of the Department for Immune-Biological Diagnostic Procedures (e-mail: dianovadina@rambler.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0170-1824>).



We comparatively assessed phenol contents in blood of children from all three groups. The assessment revealed that children from the test group No. 1 had a hydroxybenzene concentration in their blood which was statistically significantly ( $p = 0.031$ ) by 1.9 times higher than in blood of children from the reference group. Production of specific G class antibodies was higher than the upper limit of the physiological standard in 60 % and 36 % children living and attending a preschool children facility in zones located accordingly at the minimal and maximum distance an emission source. The research results indicate that a hapten-associated increase in the level of IgG specific to phenol in preschool children is associated with excessive phenol contamination creating a substantial burden on biological media ( $OR = 14.75$ ; 95 %  $CI = 6.45-33.73$ ;  $p < 0.05$ ).

**Key words:** phenol, aerogenic pollution, haptens, immunoglobulin G specific to phenol, preschool children, contaminant burden, sensitization, risk of developing allergic pathology.

## References

1. 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
2. Rubio M.A., Bustamante P., Vázquez Y.P. Atmospheric phenolic derivatives as tracers in an urban area. *J. Chil. Chem. Soc.*, 2019, vol. 64, no. 2, pp. 4407–4411. DOI: 10.4067/S0717-97072019000204407
3. Lee H., Jun Z., Zahra Z. Phytoremediation: the sustainable strategy for improving indoor and outdoor air quality. *Environments*, 2021, vol. 8, no. 11, pp. 118. DOI: 10.3390/environments8110118
4. Delhomme O., Morville S., Millet M. Seasonal and diurnal variations of atmospheric concentrations of phenols and nitrophenols measured in the Strasbourg area, France. *Atmos. Pollut. Res.*, 2010, vol. 1, no. 1, pp. 16–22. DOI: 10.5094/APR.2010.003
5. Kynadi A.S., Suchithra T.V. Bacterial degradation of phenol to control environmental pollution. In: J. Patra, C. Vishnuprasad, G. Das eds. *Microbial biotechnology. Volume 1. Applications in Agriculture and Environment*. Singapore, Springer, 2017. Chapter 11, pp. 245–263. DOI: 10.1007/978-981-10-6847-8\_11
6. Molina L.T. Introductory lecture: air quality in megacities. *Faraday Discuss.*, 2021, vol. 226, pp. 9–52. DOI: 10.1039/D0FD00123F
7. Vasiljevic T., Harner T. Bisphenol A and its analogues in outdoor and indoor air: Properties, sources and global levels. *Sci. Total Environ.*, 2021, no. 789, pp. 148013. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.148013
8. Vernet C., Pin I., Giorgis-Allemand L., Philippat C., Benmerad M., Quentin J., Calafat A.M., Ye X. [et al.]. In utero exposure to select phenols and phthalates and respiratory health in five-year-old boys: a prospective study. *Environ. Health Perspect.*, 2017, vol. 125, no. 9, pp. 097006. DOI: 10.1289/EHP1015
9. Zaitseva N.V., Dianova D.G., Dolgikh O.V. Adaptatsionnye vozmozhnosti immunnogo sistema v usloviyakh khronicheskogo vozdeystviya fenola [Adaptive capabilities of the immune system under chronic exposure to phenol]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*, 2013, vol. 15, no. 3 (6), pp. 1779–1782 (in Russian).
10. Dolgikh O.V., Dianova D.G. Features of hapten specific sensitization and immune status in different student age groups. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*, 2020, vol. 23, no. 2, pp. 209–216. DOI: 10.46235/1028-7221-266-FOH (in Russian).
11. Nowak K., Jabłońska E., Ratajczak-Wrona W. Immunomodulatory effects of synthetic endocrine disrupting chemicals on the development and functions of human immune cells. *Environ. Int.*, 2019, vol. 125, pp. 350–364. DOI: 10.1016/j.envint.2019.01.078
12. Kim H.J., Kang B.N., Cho S.W., Son H.Y., Jeong, K.S., Park S.J., Kim S.H., Kim S.R. [et al.]. Effects of benzo[a]pyrene, 2-bromopropane, phenol and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on proinflammatory cytokines gene expression by mice spleen cells. *J. Vet. Sci.*, 2002, vol. 3, no. 4, pp. 247–254. DOI: 10.4142/jvs.2002.3.4.247
13. Enguita F.J., Leitão A.L. Hydroquinone: environmental pollution, toxicity, and microbial answers. *Biomed Res. Int.*, 2013, vol. 2013, pp. 542168. DOI: 10.1155/2013/542168
14. Webster F., Gagné M., Patlewicz G., Pradeep P., Trefiak N., Judson R.S., Barton-Maclaren T.S. Predicting estrogen receptor activation by a group of substituted phenols: An integrated approach to testing and assessment case study. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2019, vol. 106, pp. 278–291. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.05.017
15. Fan Z., Che H., Yang S., Chen C. Estrogen and estrogen receptor signaling promotes allergic immune responses: Effects on immune cells, cytokines, and inflammatory factors involved in allergy. *Allergol. Immunopathol.*, 2019, vol. 47, no. 5, pp. 506–512. DOI: 10.1016/j.aller.2019.03.001
16. Rodriguez-Coira J., Villaseñor A., Izquierdo E., Huang M., Barker-Tejeda T.C., Radzikowska U., Sokolowska M., Barber D. The importance of metabolism for immune homeostasis in allergic diseases. *Front. Immunol.*, 2021, no. 12, pp. 692004. DOI: 10.3389/fimmu.2021.692004
17. Salazar F., Hall L., Negm O.H., Awuah D., Tighe P.J., Shakib F., Ghaemmaghami A.M. The mannose receptor negatively modulates the Toll-like receptor 4–aryl hydrocarbon receptor–indoleamine 2,3-dioxygenase axis in dendritic cells affecting T helper cell polarization. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, vol. 137, no. 6, pp. 1841–1851.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.033
18. Emoto Y., Yoshizawa K., Shikata N., Tsubura A., Nagasaki Y. Autopsy report for chemical burns cresol solution. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2016, vol. 68, no. 1, pp. 99–102. DOI: 10.1016/j.etp.2015.09.005
19. EPA/635/R-02/006. Toxicological review of phenol (Cas No. 108-95-2). U.S. EPA. Washington D.C., 2002, 213 p.
20. Michalowicz J., Duda W. Phenols – Sources and Toxicity. *Polish J. Of Environ. Stud.*, 2007, vol. 16, no. 3, pp. 347–362.

Dolgikh O.V., Dianova D.G. Peculiarities detected in formation of specific hapten sensitization to phenol in children. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 133–139. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.14.eng

Получена: 10.01.2022

Одобрена: 22.02.2022

Принята к публикации: 21.03.2022



Научная статья

## ДИСБАЛАНС СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ

**Е.В. Боклаженко, Г.М. Бодиенкова**Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Россия, 665827, г. Ангарск,  
12А микрорайон, 3

*Одна из важнейших функций системы цитокинов – обеспечение согласованного действия иммунной и нервной систем в норме и при патологии. Изучение механизмов, лежащих в основе слаженной работы иммунной системы, может являться основой для разработки критериев риска развития и течения вибрационной болезни. Цель исследования заключалась в выявлении особенностей баланса фенотипического состава лимфоцитов и цитокинов как факторов риска развития вибрационной болезни.*

*Фенотипический состав лимфоцитов оценивали методом непрямой иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител к молекулам CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>. Определение сыровоточных цитокинов IL-2, IL-4, IL-8, INF- $\gamma$  проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа.*

*Анализируя содержание цитокинов у пациентов с вибрационной болезнью, удалось установить статистически значимое возрастание уровней IL-8 и INF- $\gamma$  и снижение IL-2 при сопоставлении с группой сравнения. Также выявлены различия в характере корреляций между лимфоцитами и цитокинами у пациентов с ВБ и у здоровых лиц. У лиц с ВБ зарегистрированы положительная взаимосвязь между абсолютным количеством CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов и уровнем иммуностимулирующего IL-2 и позитивная зависимость между количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и концентрацией IL-4. В то время как у лиц группы сравнения отмечалась отрицательная взаимосвязь INF- $\gamma$  с абсолютным количеством CD3<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов. Таким образом, реализация риска развития и течения вибрационной болезни ассоциирована в определенной степени с ее патогенетическими особенностями, в основе которых лежат в том числе сложные функциональные взаимосвязи лимфоцитарных фенотипов и про-, противовоспалительных цитокинов, что в дальнейшем позволит обосновать новые биомаркеры в дополнительной диагностике вибрационной болезни.*

**Ключевые слова:** вибрационная болезнь, работающие, лимфоциты, цитокины, иммунореактивность, риск развития патологии, воспаление.

Вибрационная болезнь (ВБ) – профессиональное заболевание, которое широко распространено среди трудоспособного населения и сохраняет свою медико-социальную значимость в связи с риском развития социальных и экономических потерь. Работающие подвергаются воздействию комплекса вредных факторов производственной среды, поэтому мониторинг состояния их здоровья и 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 [1–3].

В клинической картине ВБ наиболее значимыми являются нейрососудистые нарушения, среди

которых особое место занимают расстройства периферического кровообращения [4, 5]. Гипоксия и расстройства микроциркуляции способствуют активации клеток, которые начинают выделять активные вещества – цитокины. Цитокины – молекулы, отвечающие за тип и длительность иммунного ответа, они синтезируются мгновенно в ответ на повреждение тканей. Взаимодействие иммунной системы с органами и тканями на молекулярном уровне происходит с помощью цитокинов. Этот же механизм опосредует регуляцию иммунного ответа<sup>1</sup>. При отсутствии патологического процесса при первичном иммунном ответе цитокины в крови не обнаруживаются. Появление их в кровотоке указывает на нарушение локального функционирования цитокино-

© Боклаженко Е.В., Бодиенкова Г.М., 2022

**Боклаженко Елена Валерьевна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене (e-mail: immun11@ya.ru; тел.: 8 (908) 650-24-29; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2025-8303>).

**Бодиенкова Галина Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене (e-mail: immun11@ya.ru; тел.: 8 (904) 144-68-49; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0428-3063>).

<sup>1</sup> Пальцев М.А., Кветной М.И. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. – М.: Медицина, 2008. – 512 с.

вой системы, которое чаще всего происходит при интенсивных воспалительных реакциях, формируя риск утяжеления болезни [6, 7]. Аккумулируясь в очаге воспаления, интерлейкины и интерфероны воздействуют на большинство клеток, участвующих в этой реакции. К этим клеткам относятся гранулоциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, а также фибробласты, эндотелиоциты, клетки эпителия [8–10].

Изучение механизмов, лежащих в основе согласованной работы иммунной и нервной систем организма, может являться основой для разработки критериев риска развития ВБ.

**Цель исследования** – оценить изменения баланса и соотношения фенотипического состава лимфоцитов и цитокинов как факторов риска развития вибрационной болезни.

**Материалы и методы.** В исследование включены 54 мужчины с диагнозом ВБ, индуцированной локальной вибрацией и сочетанным воздействием общей и локальной вибрации. Диагноз ВБ установлен врачами-профпатологами на базе клиники института (ФГБНУ ВСИМЭИ) в соответствии с международной классификации болезней 10-го пересмотра. Средний возраст пациентов –  $51,45 \pm 0,87$  г., средний стаж работы –  $25,5 \pm 2,13$  г. Основные профессии в данной группе представлены сборщиками-клепальщиками, слесарями-сборщиками, слесарями механосборочных работ, машинистами бульдозеров, машинистами лесовозов, крановщиками, водителями погрузчиков, трактористами. Группа сравнения, сопоставимая по полу и возрасту ( $51,06 \pm 0,95$  г.), состояла из 27 практически здоровых лиц, которые в своей профессиональной деятельности не подвергались воздействию вибрации. Критериями включения в исследование для пациентов с ВБ являлись: верифицированный диагноз ВБ у обследованных, письменное информированное согласие на участие в исследовании, стаж работы с вибрацией больше 10 лет.

Материалом для исследования служила периферическая кровь, взятая утром натощак из локтевой вены в пробирку с гепарином (для выделения лейкоцези) и пробирку с активатором свертывания (для получения сыворотки). Количественное определение лимфоцитов и их субпопуляций в условиях *in vitro* осуществлялось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител, специфичных к дифференцировочным антигенам ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD9^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$ ,  $CD21^+$ ,  $CD23^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD95^+$ ) («Клоноспектр», г. Москва). Подсчет относительного количества CD-позитивных клеток от общего числа лимфоцитов проводился на микроскопе Olympus CX-41 (Япония). Определение сывороточных цитокинов IL-2,

IL-4, IL-8, INF- $\gamma$  выполнялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем («Вектор-Бест», г. Новосибирск). Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Для сравнения выборок использовали непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни. Описание выборки представлено с помощью медианы и интерквартильного размаха (*Me* ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )). Для выявления взаимосвязи между признаками использовали корреляционный анализ Спирмена. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Исследование соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации (2000)<sup>2</sup> и приказу № 200н Минздрава РФ от 01.04.2016<sup>3</sup>.

**Результаты и их обсуждение.** В ранее выполненной нами работе при анализе субпопуляционного состава лимфоцитов у этих же пациентов с ВБ были выявлены изменения иммунного ответа, характеризующиеся возрастанием количества  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ -лимфоцитов и снижением  $CD20^+$ ,  $CD25^+$ -лимфоцитов в группе пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации и возрастанием количества  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD95^+$ -лимфоцитов в группе лиц с ВБ от сочетанного воздействия локальной и общей вибрации, что свидетельствует о выраженной активации иммунной системы при этой профессиональной патологии [11]. Учитывая, что субпопуляции лимфоцитов являются продуцентами цитокинов [6, 12], мы проанализировали уровни цитокинов, которые являются отражением активности лимфоцитарных клеток.

При анализе содержания цитокинов у пациентов с ВБ (табл.1) установлено статистически значимое увеличение уровней провоспалительных цитокинов IL-8 и INF- $\gamma$  при сопоставлении с группой сравнения ( $p = 0,007$  и  $p = 0,016$  соответственно). Что касается содержания регуляторного IL-2, то у обследованных наблюдалось его снижение, в отличие от группы сравнения ( $p = 0,0003$ ).

Приведенные в таблице интерлейкины и интерфероны образуют сеть взаимодействий, в которой они обладают перекрещивающимися функциями и могут оказывать синергическую активность в комплексе с другими цитокинами и лимфоцитами [13]. Поэтому следующим этапом наших исследований являлся корреляционный анализ между фенотипическим составом лимфоцитов и уровнем цитокинов у обследуемых. Выявлены различия в характере корреляций у пациентов с ВБ, которые могут быть связаны с риском утяжеления вибрационной болезни. Что характерно, все указанные взаимосвязи положительные.

<sup>2</sup> Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы медицинских исследований с привлечением человека [Электронный ресурс]. – URL: <https://pharm-spb.ru/docs/lit/Declaration%20of%20Helsinki.pdf> (дата обращения: 18.07.2021).

<sup>3</sup> Об утверждении правил надлежащей клинической практики: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/71473446/> (дата обращения: 18.07.2021).

Таблица 1

Содержание сывороточных цитокинов у пациентов с вибрационной болезнью, *Me (Q25–Q75)*

Показатель, пг/мл	Пациенты с ВБ, <i>n</i> = 54	Группа сравнения, <i>n</i> = 27	<i>p</i>
IL-2	4,16 (1,97–7,55)	6,01 (5,68–8,32)	0,0003
IL-4	0,01 (0,01–2,71)	0,01 (0,01–0,32)	–
IL-8	15,84 (0,94–37,38)	10,3 (0,01–14,6)	0,007
INF- $\gamma$	1,63 (0,01–38,96)	0,23 (0,01–9,49)	0,016

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий.

Таблица 2

Показатели корреляционного анализа между количеством лимфоцитов и цитокинами у пациентов с вибрационной болезнью и группы сравнения

Корреляционные пары лимфоциты – цитокины	Пациенты с ВБ	Группа сравнения
CD3 <sup>+</sup> - IL-2	0,459	–
CD4 <sup>+</sup> - IL-4	0,389	–
CD3 <sup>+</sup> - INF- $\gamma$	–	–0,681
CD95 <sup>+</sup> - INF- $\gamma$	–	–0,633

Примечание: представленные значения *r* (коэффициента ранговой корреляции Спирмена) соответствуют *p* < 0,05; прочерки означают отсутствие статистически значимых корреляционных связей, *p* > 0,05.

Так, у лиц с ВБ зарегистрирована положительная взаимосвязь между абсолютным количеством общей популяции лимфоцитов CD3<sup>+</sup> (*r* = 0,46; *p* = 0,029) и уровнем иммуностимулирующего IL-2 (табл. 2). Также у обследованных пациентов с ВБ наблюдалась позитивная зависимость между количеством Т-лимфоцитов-хелперов CD4<sup>+</sup> и содержанием IL-4 (*r* = 0,39; *p* = 0,027).

Напротив, при исследовании корреляционных зависимостей между показателями клеточного иммунитета и концентрациями цитокинов у лиц группы сравнения отмечалась отрицательная взаимосвязь INF- $\gamma$  с абсолютным количеством CD3<sup>+</sup> (*r* = –0,68; *p* = 0,029) и CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов (*r* = –0,68, *p* = 0,047) (табл. 2). Исходя из отсутствия корреляционных связей между INF- $\gamma$  и лимфоцитами в группе пациентов с ВБ, можно заключить, что у них из механизмов иммунной регуляции он полностью исключен.

Главная функция системы цитокинов – обеспечение согласованного действия иммунной и нервной систем в ответ на стресс [14]. Анализ содержания цитокинов у пациентов с ВБ позволил выявить гиперактивацию провоспалительных цитокинов IL-8 и INF- $\gamma$ . Важно отметить, что одним из свойств IL-8 является способность регуляции быстрой секреции белкового продукта IL-8 за счет его высвобождения из нейтрофильных гранулоцитов (содержащих перформированный IL-8), мигрирующих после активации клеток. В свою очередь по принципу положительной обратной связи резкий выброс IL-8 может запустить его синтез этими же клетками и вызвать активацию его функциональных свойств и блокиро-

вание апоптоза гранулоцитов [15–17]. Можно предположить, что этот механизм саморегуляции продукции указанного интерлейкина может быть основой поддержания хронического воспаления, обеспечивая его обострение в тканях при ВБ, что, несомненно, обуславливает риск пролонгированного течения болезни. Значительное нарастание уровня INF- $\gamma$  также связано с хронизацией процесса, при котором происходит усиление его выработки Т-хелперами первого типа [18]. Этим можно объяснить то, что содержание IL-4 у пациентов с ВБ определялось в пределах контрольных значений. Обнаруженные нами повышенные концентрации провоспалительных цитокинов свидетельствуют о высокой активности воспалительного процесса и его проявлениях на системном уровне. Однако уровень IL-2 у обследованных был понижен. Стоит отметить, что у пациентов наблюдалось снижение содержания лимфоцитов CD25<sup>+</sup>, экспрессирующих рецептор к IL-2 (IL-2R). А сниженное содержание IL-2 в крови не способствует связыванию IL-2 с IL-2R, что нарушает пролиферацию Т-хелперов<sup>1</sup>. Очевидно, при длительном течении ВБ от воздействия вибрации у пациентов наступает истощение секреции указанного цитокина, что приводит к выраженным нарушениям иммунного ответа.

При анализе взаимосвязей между субпопуляциями лимфоцитов и цитокинами у обследованных зарегистрирована положительная корреляция абсолютного количества CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов с уровнем иммуностимулирующего IL-2. Можно предположить, что понижение концентрации IL-2 в крови у пациентов с ВБ происходит на фоне дисбаланса популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов, развивающегося за счет нарушений в дифференцировке и созревании клеток иммунной системы, а также их миграции в зону воспаления. Количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у обследованных пациентов с ВБ ассоциировано с содержанием IL-4, который вырабатывается в основном Th2-лимфоцитами. Кроме того, в процессе синтеза этого интерлейкина задействованы тучные клетки, базофилы, В-лимфоциты. IL-4 индуцирует дифференцировку Т-лимфоцитов в Th2-клетки, подавляя развитие Th1-лимфоцитов, активует макрофаги, вызывает пролиферацию активированных зрелых Т-клеток [6, 19], что и проявляется в положительных корреляционных связях концентрации цитокина с количеством Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>). В последующем это может быть связано

с разработкой информативных критериев тяжести течения патологического процесса. А у лиц группы сравнения отмечались отрицательные корреляции абсолютного количества  $CD3^+$  и  $CD95^+$ -лимфоцитов с  $IFN-\gamma$ . Это вполне объяснимо, так как  $CD3^+$ -клетки являются продуцентами  $IFN-\gamma$ , который в то же время активирует  $CD3^+$ -лимфоциты, а  $CD95^+$ -клетки способствуют его апоптозу [20, 21].

Изменение характера взаимосвязей субпопуляций лимфоцитов с содержанием цитокинов может быть обусловлено сменой цитокиновых продуцентов, а также снижением чувствительности ответа клеток на цитокины [20, 22], что предрасполагает к риску развития иммунопатологических реакций, играющих важную роль в патогенезе ВБ.

**Выводы.** Таким образом, реализация риска развития и течения вибрационной болезни ассоциирована в определенной степени с ее патогенетическими особенностями, в основе которых лежит в том числе дис-

баланс лимфоцитарных фенотипов и про-, противовоспалительных цитокинов, характеризующийся прямой корреляционной зависимостью между  $CD3^+$  и  $IL-2$ ,  $CD4^+$  и  $IL-4$ , на фоне активации провоспалительных цитокинов  $IL-8$ ,  $INF-\gamma$  и снижения  $IL-2$ . Полученные данные подтверждают сложные функциональные взаимосвязи в иммунной системе и в будущем позволят обосновать новые биомаркеры в дополнительной диагностике ВБ. С целью сбережения здоровья работающих целесообразно распространять опыт исследований иммунного статуса во время периодических медицинских осмотров, направленных на минимизацию рисков развития профессиональных заболеваний.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

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

### Список литературы

1. Попова А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 3. – С. 7–13.
2. Онищенко Г.Г. Актуальные задачи гигиенической науки и практики в сохранении здоровья населения // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 3. – С. 5–9.
3. Вариабельность иммунорегуляторных и генетических маркеров в условиях комбинированного воздействия факторов производственной среды / О.В. Долгих, К.Г. Старкова, А.В. Кривцов, О.А. Бубнова // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 45–48. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-45-48
4. Жеглова А.В., Федина И.Н. Современные подходы к проведению профилактических осмотров рабочих виброопасных профессий // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 11. – С. 1048–1064. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-11-1048-1051
5. Сааркопель Л.М., Кирьяков В.А., Ошкoderов О.А. Роль современных биомаркеров в диагностике вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 2. – С. 6–10.
6. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. – СПб.: Фолиант, 2018. – 512 с.
7. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом / А.Л. Маслянский, И.Н. Пенин, М.Д. Чешуина, И.Н. Тришина, А.Н. Новикова, Е.П. Колесова, Н.М. Лазарева, А.В. Мазинг [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 9–21.
8. Effect of acute and chronic exercise on oxidant-antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum / I. Aksu, A. Topcu, U.M. Camsari, O. Acikgoz // Neurosci. Lett. – 2009. – Vol. 452, № 3. – P. 281–285. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.09.029
9. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета и уровни концентрации цитокинов у больных с распространенным гнойным перитонитом / А.А. Савченко, Д.Э. Здзитовецкий, А.Г. Борисов, Н.А. Лузан // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 1. – С. 24–28. DOI: 10.20333/25000136-2013-1-24-28
10. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Черешнев Р.М. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. – 2017. – № S1. – С. 96–119. DOI: 10.22204/2410-4639-2017-094-02S-96-119
11. Курчевенко С.И., Бодиевкова Г.М., Лахман О.Л. Сравнительная характеристика субпопуляционного состава лимфоцитов и белка теплового шока у пациентов с вибрационной болезнью // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13, № 2–2. – С. 846–848. DOI: 10.31857/S102872210006677-9
12. Влияние вредных производственных факторов на иммунный статус организма / В.В. Захаренков, А.С. Казичкая, Н.Н. Михайлова, Д.В. Романенко, Н.Н. Жданова, А.Г. Жукова // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 12. – С. 19–23.
13. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, М.В. Хорева, Е.В. Соколова. – М.: РГМУ, 2001. – 158 с.
14. Черный В.И., Нестеренко А.Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики // Внутренняя медицина. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 11–14.
15. Серебrenникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (Сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 81, № 6. – С. 5–8.
16. Интерлейкины 4, 6, 8 в патогенезе ревматоидного артрита и его осложнений / М.С. Воронина, Н.П. Шилкина, А.А. Виноградов, С.В. Бутусова // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 5–10.
17. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

18. Development of T follicular helper cells and their role in disease and immune system / S. Eivazi, S. Bagheri, M.S. Hashemzadeh, M. Ghalavand, E.S. Qamsari, R. Dorostkar, M. Yasemi // Biomed. Pharmacother. – 2016. – Vol. 84. – P. 1668–1678. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.10.083
19. Rat peripheral CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes are partially immunocompetent thymus-derived cells that undergo post-thymic maturation to become functionally mature CD4<sup>+</sup> T lymphocytes / E. Jiménez, R. Sacedón, A. Vicente, C. Hernández-López, A.G. Zapata, A. Varas // J. Immunol. – 2002. – Vol. 168, № 10. – P. 5005–5013. DOI: 10.4049/jimmunol.168.10.5005
20. Dysregulated expression of IFN- $\gamma$  and IL-10 and impaired IFN- $\gamma$  mediated responses at different disease stages in patients with genital herpes simplex virus-2 infection / R. Singh, A. Kumar, W.D. Creery, M. Ruben, A. Giulivi, F. Diaz-Mitoma // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 133, № 1. – P. 97–107. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02183.x
21. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: МИА, 2003. – 604 с.
22. Macrophage activation associated with chronic murine cytomegalovirus infection results in more severe experimental choroidal neovascularisation / W.S. Cousins, D.G. Espinosa-Heidmann, D.M. Miller, S. Pereira-Simon, E.P. Hernandez, H. Chien, C. Meier-Jewett, R.D. Dix // PLoS Pathog. – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. e1002671. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002671

Боклаженко Е.В., Бодиевкова Г.М. Дисбаланс состава лимфоцитов и цитокинового профиля как фактор риска развития вибрационной болезни // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 140–145. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.15

UDC 616-001.34-057: 612017.1  
DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.15.eng



Research article

## IMBALANCE IN LYMPHOCYTE COMPOSITION AND CYTOKINE PROFILE AS A RISK FACTOR OF VIBRATION DISEASE

**E.V. Boklazhenko, G.M. Bodienkova**

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3 12A mikroraion, Angarsk, 665827, Russian Federation

*To provide consistent functioning of the immune and nervous systems, both in normal conditions and in case of any pathology, is among the most significant functions performed by the cytokine system. It seems important to examine mechanisms underlying the well-coordinated working of the immune system since such studies can give grounds for developing certain criteria applied to assess risks of developing vibration disease (VD) and making prognosis for it. Our research goal was to identify peculiarities related to the balance in the phenotypic composition of lymphocytes and cytokines as risk factors of developing vibration disease.*

*We estimated the phenotypic structure of lymphocytes by indirect immunofluorescence using monoclonal antibodies to CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, and CD95<sup>+</sup> molecules. IL-2, IL-4, IL-8, and INF- $\gamma$  cytokines were determined in blood serum with the solid-phase ELISA method.*

*We analyzed cytokine contents in patients with VD and established a statistically significant growth in levels of IL-8 and INF- $\gamma$  and a decrease in IL-2 contents against the reference group. We also found certain differences in the correlations between lymphocytes and cytokines in patients with VD and healthy people. Thus, in patients with VD, there was a positive correlation between the absolute number of CD3<sup>+</sup>-lymphocytes and the level of the immune-stimulating IL-2 and a positive correlation between the quantity of CD4<sup>+</sup>-lymphocytes and IL-4 concentration. At the same time, having examined healthy people from the reference group, we detected a negative correlation between IFN $\gamma$  and the absolute quantity of CD3<sup>+</sup> and CD95<sup>+</sup>-lymphocytes. Therefore, the risk of developing and progressing vibration disease is to a certain extent associated with its pathogenetic peculiarities based, among other things, on complex functional relationships between lymphocytic phenotypes and pro-anti-inflammatory cytokines. In future this will allow substantiating new biomarkers in the additional VD diagnostics.*

**Key words:** vibration disease, workers, lymphocytes, cytokines, immune response, risk of developing pathology, inflammation.

© Boklazhenko E.V., Bodienkova G.M., 2022

**Elena V. Boklazhenko** – Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Laboratory for Immune, Biochemical and Molecular Genetic Studies in Hygiene (e-mail: immun11@yandex.ru; tel.: +7 (908) 650-24-29; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2025-8303>).

**Galina M. Bodienkova** – Doctor of Medical Sciences, Professor, the Head of Laboratory for Immune, Biochemical and Molecular Genetic Studies in Hygiene (e-mail: immun11@yandex.ru; tel.: +7 (904) 144-68-49; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0428-3063>).

## References

1. 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).
2. Onishchenko G.G. Actual problems of hygiene science and practice in the preservation of public health. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 3, pp. 5–9 (in Russian).
3. Dolgikh O.V., Starkova K.G., Krivtsov A.V., Bubnova O.A. Variability of immunoregulatory and genetic markers in conditions of the combined effects of industrial environmental factors. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 45–48. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-45-48 (in Russian).
4. Zheglova A.V., Fedina I.N. Modern approaches to carrying out preventive examinations of workers of vibration-dangerous occupations. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 11, pp. 1048–1064. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-11-1048-1051 (in Russian).
5. Saarkoppel' L.M., Kir'yakov V.A., Oshkoderov O.A. Role of contemporary biomarkers in vibration disease diagnosis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2017, no. 2, pp. 6–10 (in Russian).
6. Simbirtsev A.S. Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka [Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. St. Petersburg, Foliant, 2018, 512 p. (in Russian).
7. Maslyanskiy A.L., Penin I.N., Cheshuina M.D., Trichina I.N., Novikova A.N., Kolesova E.P., Lazareva N.M., Mazing A.V. [et al.]. Common consistent patterns of the cytokine and chemokine production in patients with diffuse connective tissue diseases, inflammatory arthropathies and atherosclerosis]. *Tsitokiny i vospalenie*, 2014, vol. 13, no. 3, pp. 9–21 (in Russian).
8. Aksu I., Topcu A., Camsari U.M., Acikgoz O. Effect of acute and chronic exercise on oxidant-antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neurosci. Lett.*, 2009, vol. 452, no. 3, pp. 281–285. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.09.029
9. Savchenko A.A., Zdzitovetsky D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. Peculiarities of the cellular and humoral immunity status and the levels of concentrations of cytokines in patients with extensive purulent peritonitis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, 2013, no. 1, pp. 24–28. DOI: 10.20333/25000136-2013-1-24-28 (in Russian).
10. Petrov R.V., Khaitov R.M., Chereshev V.A. Physiology of the immune system: cellular and molecular-biological mechanisms. *Vestnik Rossiiskogo fonda fundamental'nyh issledovaniy*, 2017, no. S1, pp. 96–119. DOI: 10.22204/2410-4639-2017-094-02S-96-119 (in Russian).
11. Kurchevenko S.I., Bodienkova G.M., Lakhman O.L. Comparative characteristics of the subpopulation composition of lymphocytes and heat shock protein in patients with vibration disease. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*, 2019, vol. 13, no. 2–2, pp. 846–848. DOI: 10.31857/S102872210006677-9 (in Russian).
12. Zakharenkov V.V., Kazitskaya A.S., Mikhailova N.N., Romanenko D.V., Zhdanova N.N., Zhukova A.G. Influence of occupational hazards on human immune state. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2017, no. 12, pp. 19–23 (in Russian).
13. Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Khoreva M.V., Sokolova E.V. Sistema tsitokinov, komplementa i sovremennye metody immunnogo analiza [The system of cytokines, complement and modern methods of immune analysis]. Moscow, RGMU Publ., 2001, 158 p. (in Russian).
14. Chernii V.I., Nesterenko A.N. Narusheniya immuniteta pri kriticheskikh sostoyaniyakh: osobennosti diagnostiki [Immune disorders in critical states: diagnostic features]. *Vnutrennyaya meditsina*, 2007, vol. 3, no. 3, pp. 11–14 (in Russian).
15. Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh. The role of cytokines in the inflammatory process (Part 1). *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*, 2008, vol. 81, no. 6, pp. 5–8 (in Russian).
16. Voronina M.S., Shilkina N.P., Vinogradov A.A., Butusova S.V. Interleukins 4, 6, 8 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and its complications. *Tsitokiny i vospalenie*, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 5–10 (in Russian).
17. Ketlinskii S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny [Cytokines]. St. Petersburg, Foliant, 2008, 552 p. (in Russian).
18. Eivazi S., Bagheri S., Hashemzadeh M.S., Ghalavand M., Qamsari E.S., Dorostkar R., Yasemi M. Development of T follicular helper cells and their role in disease and immune system. *Biomed. Pharmacother.*, 2016, vol. 84, pp. 1668–1678. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.10.083
19. Jiménez E., Sacedón R., Vicente A., Hernández-López C., Zapata A.G., Varas A. Rat peripheral CD4+CD8+ T-lymphocytes are partially immunocompetent thymus-derived cells that undergo post-thymic maturation to become functionally mature CD4+ T lymphocytes. *J. Immunol.*, 2002, vol. 168, no. 10, pp. 5005–5013. DOI: 10.4049/jimmunol.168.10.500
20. Singh R., Kumar A., Creery W.D., Ruben M., Giulivi A., Diaz-Mitoma F. Dysregulated expression of IFN $\gamma$  and IL-10 and impaired IFN $\gamma$  mediated responses at different disease stages in patients with genital herpes simplex virus-2 infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003, vol. 133, no. 1, pp. 97–107. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02183.x
21. Drannik G.N. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya [Clinical immunology and allergology]. Moscow, «MIA», 2003, 604 p. (in Russian).
22. Cousins W.S., Espinosa-Heidmann D.G., Miller D.M., Pereira-Simon S., Hernandez E.P., Chien H., Meier-Jewett C., Dix R.D. Macrophage activation associated with chronic murine cytomegalovirus infection results in more severe experimental choroidal neovascularisation. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, no. 4, pp. e1002671. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002671

*Boklazhenko E.V., Bodienkova G.M. Imbalance in lymphocyte composition and cytokine profile as a risk factor of vibration disease. Health Risk Analysis, 2022, no. 1, pp. 140–145. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.15.eng*

Получена: 29.10.2021

Одобрена: 16.02.2022

Принята к публикации: 11.03.2022



Научная статья

## НЕОПТЕРИН КАК БИОМАРКЕР РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У РАБОТАЮЩИХ В КОНТАКТЕ С ПРОМЫШЛЕННЫМИ АЭРОЗОЛЯМИ

Т.В. Блинова, И.А. Умнягина, Л.А. Страхова, В.В. Трошин, С.А. Колесов

Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии, Россия, 603105,  
г. Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

*Проанализирован уровень неоптерина в сыворотке крови работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей преимущественно фиброгенного действия, установлена его связь с возрастом работников, стажем работы во вредных условиях труда, показателями спирометрии и уровнем С-реактивного белка. Дана оценка неоптерину как возможному биомаркеру риска раннего развития воспалительного процесса в бронхолегочной системе.*

*Под наблюдением находились: работники металлургического завода, контактирующие с промышленными аэрозолями (факторы воздействия: сварочные и кремнийсодержащие аэрозоли преимущественно фиброгенного действия в концентрациях, превышающих предельно допустимые концентрации для условий рабочей зоны); лица в постконтактном периоде, больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии (ХОБЛ ПЭ); работники, которые в своей трудовой деятельности не подвергались воздействию промышленных аэрозолей. Содержание неоптерина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов реагентов Neopterin ELISA (IBL, HAMBURG). Повышенный уровень неоптерина в сыворотке крови выявлен у 56,1 % работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей и в 53,3 % случаев – у больных ХОБЛ ПЭ; выявлена прямая корреляционная связь между уровнями неоптерина и гамма-интерферона. У работающих вне контакта с промышленными аэрозолями повышенный уровень неоптерина выявлен в 18,7 % случаев, достоверных связей между уровнями неоптерина и гамма-интерферона выявлено не было. У работающих в контакте с промышленными аэрозолями наблюдалось более выраженное увеличение среднего уровня неоптерина в возрасте до 40 лет и со стажем работы до 20 лет относительно соответствующих данных работающих вне контакта с промышленными аэрозолями.*

*Неоптерин может быть использован в качестве потенциального чувствительного биомаркера риска развития ранней воспалительной реакции в легких у лиц, работающих в контакте с промышленными аэрозолями. Лицам с повышенным уровнем неоптерина в сыворотке крови, особенно работающим в условиях воздействия промышленных аэрозолей, можно рекомендовать динамическое наблюдение за состоянием бронхолегочной системы.*

**Ключевые слова:** неоптерин, макрофаги, промышленные аэрозоли, бронхолегочная патология, фактор риска.

Среди профессиональной патологии заболевания бронхолегочной системы занимают одно из ведущих мест. Причиной развития таких заболеваний, как пневмокониозы, профессиональный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), является контакт работающих с промышленными аэрозолями.

Промышленные аэрозоли образуются при механической обработке изделий (очистке литья, полировке, шлифовке, заточке), термических процессах, возгонке твердых веществ (плавлении, электро-сварки и др.). В зависимости от своего химического состава промышленные аэрозоли могут оказывать на организм фиброгенное, раздражающее, токсиче-

© Блинова Т.В., Умнягина И.А., Страхова Л.А., Трошин В.В., Колесов С.А., 2022

**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>).

**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>).

**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, руководитель клинического отдела (e-mail: recept@nniigp.ru; тел.: 8 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7077-0014>).

**Колесов Сергей Алексеевич** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник клинического отдела (e-mail: recept@nniigp.ru; тел.: 8 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4379-0228>).



ское, аллергизирующее, канцерогенное, ионизирующее действия<sup>1</sup>. Наиболее часто работающие в металлургическом производстве, машиностроении сталкиваются с аэрозолями фиброгенного действия. Влияние вредных веществ на уровне ПДК не исключает нарушение состояния здоровья у лиц с повышенной чувствительностью<sup>2</sup>. Промышленные аэрозоли могут привести к острому, а при длительном контакте – к хроническому повреждению легких, сменяющемуся фиброзом.

Возможные последствия профессионального воздействия промышленных аэрозолей на здоровье работающих продолжают оставаться предметом исследований, а изучение патогенетических механизмов взаимодействия между частицами аэрозоля в воздухе рабочей зоны и клетками легочной ткани не утрачивает своего значения [1]. Среди промышленных аэрозолей высокой активирующей способностью по отношению к моноцитарно-макрофагальной системе обладают кремнийсодержащие и сварочные аэрозоли.

Макрофаги, циркулирующие в крови и находящиеся в легочной ткани, составляют первый защитный барьер от чужеродного агента. Альвеолярные макрофаги (АМ) играют основную роль в реализации механизмов мукозального иммунитета при проникновении различных патогенных веществ в слизистые оболочки дыхательных путей. Генерируя активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА), АМ активно фагоцитируют и обезвреживают инфекционные агенты и являются центральными регуляторами воспаления [2, 3].

Макрофаги обладают высокой пластичностью и способностью к поляризации. Макрофаги фенотипа М1 отличаются выраженной цитотоксической и антимикробной активностью, при классической активации поддерживают воспалительный процесс в легочной ткани, выделяя провоспалительные цитокины (интерлейкины -1 $\beta$ , -6, -12, -23, фактор некроза опухоли альфа) и вызывая деструкцию в очаге воспаления [4]. Макрофаги фенотипа М2, активируясь по альтернативному пути, способствуют фиброгенезу, пролиферативным процессам и регенерации тканей [5, 6].

Хроническое течение заболеваний легких связано, по-видимому, с «перепрограммированием» макрофагов в направлении профиля М2 [7]. Следует отметить, что легочные макрофаги активно фагоцитируют и обезвреживают инфекционные агенты, в то время как частицы аэрозоля полностью удалить не могут. Инертные частицы не разрушаются лизо-

сомальным аппаратом макрофагов. Кроме того, аэрозоли, активируя бактерицидную кислородную систему макрофагов, повышают выработку активных форм кислорода и способствуют развитию оксидативного стресса. Свободные радикалы, образующиеся в избытке, разрушают фосфолипидную мембрану фагосом, в результате чего макрофаг погибает, частицы аэрозоля выделяются в окружающую среду, снова захватываются макрофагом, и, таким образом, процесс повторяется [8]. При активации и разрыве макрофагов происходит выброс протеаз и хемокинов, которые усиливают воспаление и впоследствии приводят к повреждению тканей [9]. Кроме того, активируются факторы, ответственные за приток макрофагов к месту осаждения аэрозолей, такие как колониестимулирующий фактор, фактор костномозговой пролиферации гранулоцитов. Возрастает синтез медиаторов воспаления, к которым относится неоптерин [10].

По современным представлениям, неоптерин является неспецифическим высокочувствительным маркером активации моноцитарного звена клеточного иммунитета. Неоптерин представляет собой птеридин, высвобождаемый специфическими иммунными клетками, в первую очередь макрофагами и моноцитами, во время активации специфического иммунного ответа Т-клеток при их стимуляции гамма-интерфероном (IFN- $\gamma$ ). Продукция неоптерина обычно напрямую связана с синтезом IFN- $\gamma$ , который может высвобождаться клетками врожденного или адаптивного иммунитета, в частности, естественными клетками «киллерами». Количество синтезируемого неоптерина прямо пропорционально количеству IFN- $\gamma$  [11]. Большое количество исследований посвящено роли неоптерина в развитии, течении и прогнозе сердечно-сосудистой патологии. Показано, что неоптерин является предиктором клинических исходов при хронических и острых формах ишемической болезни сердца (ИБС). Коронарные ангиографические исследования выявили, что уровень неоптерина в сыворотке зависит от прогрессирования ИБС у пациентов со стабильной стенокардией. Исследования многих авторов подтверждают его важную роль при оценке стабильности атероматозных бляшек при ИБС и мониторинге состояния пациентов после коронарного стентирования [12, 13]. Меньшее количество исследований посвящено выяснению значения неоптерина при заболеваниях легких. Результаты немногочисленных исследований показывают, что наблюдение за уровнем неоптерина может иметь диагностическое

<sup>1</sup> Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. – 784 с.

<sup>2</sup> Р 2.2.2006-05. 2.2. Гигиена труда. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда / утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 29 июля 2005 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200040973> (дата обращения: 18.11.2021).

и прогностическое значение при заболеваниях, связанных с диоксидом кремния, таких как силикоз [14]. Рядом авторов неоптерин был рассмотрен как иммунологический биомаркер для оценки течения пневмокониоза у рабочих, добывающих уголь [15]. Была определена значимость неоптерина сыворотки крови как показателя воспалительного процесса и обострений при ХОБЛ [16–18].

**Цель исследования** – оценить уровень неоптерина в сыворотке крови работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей преимущественно фиброгенного действия, установить его связь с возрастом работников, стажем работы во вредных условиях труда, показателями спирометрии и уровнем С-реактивного белка; дать оценку неоптерину как возможному биомаркеру риска раннего развития воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 194 человека. Обследуемые были разделены на три группы:

– 1-я группа (опытная): работники одного из металлургических заводов Нижегородской области (57 человек (мужчины) в возрасте  $39,1 \pm 9,5$  г., стаж работы –  $13,8 \pm 7,7$  г.) подвергались воздействию сварочных и кремнийсодержащих аэрозолей преимущественно фиброгенного действия (электрогазосварщики, стропальщики, резчики металла, фрезеровщики, вальцовщики);

– 2-я группа (контрольная): больные ХОБЛ ПЭ стабильного течения, вызванной длительным воздействием сварочных и кремнийсодержащих аэрозолей преимущественно фиброгенного действия, находившиеся под наблюдением в клинике ФБУН ННИИГП Роспотребнадзора (30 человек (8 женщин и 22 мужчины) в возрасте  $56,8 \pm 7,8$  г., стаж работы –  $26,0 \pm 8,0$  г.). Модифицированный индекс Тиффо у всех больных составлял менее 70 % от должного. Диагноз ХОБЛ был поставлен на основании критериев Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD, 2021) и клинических рекомендаций Российского респираторного общества<sup>3</sup>. Профессиональная этиология болезни была доказана в ходе обследования согласно правилам, изложенным в Национальном руководстве по профессиональным заболеваниям органов дыхания (анализировалась санитарно-гигиеническая характеристика условий труда, учитывался стаж работы во

вредных и опасных условиях труда, изучалась медицинская документация)<sup>4</sup>;

– 3-я группа (сравнения): работающие в разных сферах производства, которые в своей трудовой деятельности не подвергались воздействию промышленных аэрозолей (107 человек (49 мужчин и 58 женщин) в возрасте  $40,8 \pm 9,9$  г., стаж работы –  $13,9 \pm 8,5$  г.).

Лица 1-й и 3-й групп проходили периодический медицинский осмотр в консультативной поликлинике ФБУН ННИИГП Роспотребнадзора.

Из исследования были исключены лица с острыми инфекционными заболеваниями, злокачественными образованиями, сахарным диабетом, обострениями хронических заболеваний.

Оценка труда всех работающих проводилась в соответствии с ФЗ № 426 от 28.12.2013 г. «О специальной оценке условий труда»<sup>5</sup>. Согласно данной оценке содержание взвешенных веществ (пыли) в воздухе рабочей зоны у работающих 1-й группы постоянно превышало предельно допустимые концентрации и соответствовало классу условий труда 3.1 («вредный» первой степени). Среднесменные значения пыли с содержанием диоксида железа на разных участках колебались от 0,65 до 7,2 мг/м<sup>3</sup> (при ПДК 6,0 мг/м<sup>3</sup>), диоксида кремния (при содержании пыли от 10 до 70 %) – от 0,44 до 2,4 мг/м<sup>3</sup> (ПДК 2,0 мг/м<sup>3</sup>), железа – от 1,65 до 2,6 мг/м<sup>3</sup> (ПДК 10,0 мг/м<sup>3</sup>), электрокорунда – от 1,8 до 6,6 мг/м<sup>3</sup> (ПДК 6,0 мг/м<sup>3</sup>), марганца (при его содержании до 20 %) – от 0,25 до 0,72 мг/м<sup>3</sup> (ПДК 0,6 мг/м<sup>3</sup>). Максимальные уровни марганца, диоксида кремния, электрокорунда и диоксида железа в воздухе рабочих мест превышали ПДК до 1,1–1,2 раза (класс условий труда 3.1) у резчиков металла, фрезеровщиков, электрогазосварщиков. При выполнении сварочных работ содержание озона в зоне дыхания сварщика превышало ПДК в 1,1 раза. Уровень производственного шума на рабочих местах был выше предельно допустимого (более 80 дБА), достигая на некоторых участках производства 90–95 дБА (класс условий труда 3.2 («вредный» второй степени)). Общая оценка трудового процесса характеризуется классом условий труда 3.1–3.2 («вредный» первой и второй степеней).

Работа была выполнена с информированного согласия пациентов на участие в ней и одобрена локальным этическим комитетом ФБУН ННИИГП Роспотребнадзора.

У всех обследуемых изучалась функция внешнего дыхания при помощи спирометра SpirolabIII OXY (Италия) с оценкой следующих параметров:

<sup>3</sup> Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения РФ. – М.: Российское респираторное общество, 2018. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_1) (дата обращения: 27.05.2021).

<sup>4</sup> Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 806 с.

<sup>5</sup> О специальной оценке условий труда: федеральный закон ФЗ № 426 от 28.12.2013 г. (принят Гос. Думой 23.12.2013, одобрен Советом Федерации 25.12.2013) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_156555/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156555/) (дата обращения: 27.11.2021).

форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, % должн.), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>, % должн.), расчетное соотношение этих параметров (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, %) – модифицированный индекс Тиффно (МИТ) и максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75 % ФЖЕЛ (МОС 75 %).

Содержание неоптерина и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью наборов реагентов Neopterin ELISA (IBL, HAMBURG) и «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия). Содержание С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью набора реагентов «СРБ-ИФА-БЕСТ-высокочувствительный» (АО «Вектор-Бест», Россия) с пределом обнаружения 0,05 МЕ/л.

Для оценки содержания неоптерина в сыворотке крови в зависимости от возраста обследуемые 1-й и 3-й групп были разделены на четыре возрастные подгруппы: 25–30 лет, 31–40 лет, 41–50 лет, 51–60 лет и старше.

Для оценки содержания неоптерина в сыворотке крови в зависимости от стажа работы обследуемые 1-й и 3-й групп были разделены на три подгруппы: стаж работы 10 лет и менее, от 11 до 20 лет, более 20 лет.

Статистическая обработка результатов проводилась методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc., USA). С использованием критерия Шапиро – Уилка был проведен анализ нормальности распределения признаков и анализ равенства дисперсий. Для признаков, которые подчинялись нормальному распределению, анализ проводился методами параметрической статистики. Характеристика распределений оценивалась при вычислении средней арифметической ( $M$ ) и среднеквадратического отклонения ( $\delta$ ). Достоверность различий средних величин между группами оценивалась с использованием параметрического  $t$ -критерия Стьюдента. Для оценки наличия или отсутствия линейной связи между двумя количественными показателями применялся критерий корреляции Пирсона. Для признаков, рас-

пределения которых отклонялись от нормального, были использованы методы непараметрической статистики – критерий  $U$  Манна – Уитни. Данные представлены как  $Med \pm IQR$  (25–75 %). Для оценки статистической значимости различий нескольких относительных показателей (частот) был использован непараметрический метод – критерий согласия  $\chi^2$  (критерий Пирсона).

Критический уровень значимости результатов исследования принимался при  $p < 0,05$ . Значения  $p$  от 0,05 и до 0,1 включительно расценивались как тенденции.

**Результаты и их обсуждение.** Гендерных различий в содержании неоптерина в сыворотке крови и частоте выявления его повышенного уровня (более 10,0 нмоль/л) у работающих и больных ХОБЛ ПЭ выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Данные о содержании неоптерина в сыворотке крови и частота выявления его повышенного уровня у обследуемых лиц разных групп представлены в табл. 1.

Анализ полученных данных показал, что концентрация неоптерина в сыворотке крови обследуемых колебалась от 2,8 до 21,9 нмоль/л. Его средняя величина была наибольшей в сыворотке крови работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей (группа 1) и больных ХОБЛ ПЭ (группа 2). При этом величина неоптерина в сыворотке крови больных ХОБЛ ПЭ была достоверно выше его величины у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей ( $p_{1-2} = 0,009$ ). У работающих вне контакта с промышленными аэрозолями концентрация неоптерина находилась в пределах референсных значений и достоверно отличалась от его значения в первых двух группах ( $p_{1-3} = 0,0001$ ;  $p_{2-3} = 0,0001$ ). Повышенные уровни неоптерина (более 10,0 нмоль/л) были выявлены у половины работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей и больных ХОБЛ ПЭ – у 56,1 и 53,3 % соответственно. У работающих, не контактирующих с промышленными аэрозолями, повышенные уровни неоптерина выявлялись в 2,8–3 раза реже – у 18,7 %.

Таблица 1

Концентрация неоптерина в сыворотке крови и частота выявления его повышенного уровня у работающих и больных ХОБЛ ПЭ

Показатель	Обследованные		
	группа 1, опытная, $n = 57$	группа 2, контрольная, $n = 30$	группа 3, сравнения, $n = 107$
Концентрация неоптерина (нмоль/л), $M \pm \delta$	10,4 $\pm$ 1,7	11,9 $\pm$ 2,3	7,5 $\pm$ 1,8
$p$ ( $t$ -критерий Стьюдента)	$p_{1-2} = 0,009$ ; $p_{1-3} = 0,0001$ ; $p_{2-3} = 0,0001$		
Частота выявления повышенного уровня неоптерина (более 10,0 нмоль/л), абс. (%)	32 (56,1)	16 (53,3)	20 (18,7)
$p^*$ ; критерий $\chi^2$	$\chi^2 = 0,528$ ; $p_{1-2} = 0,468$ ; $\chi^2 = 24,086$ ; $p_{1-3} < 0,001$ ; $\chi^2 = 14,514$ ; $p_{2-3} < 0,001$		

Примечание:  $p$  ( $t$ -критерий Стьюдента) – достоверность различий в содержании неоптерина между обследуемыми группами;  $p^*$  (критерий  $\chi^2$ ) – достоверность различий в частоте выявления повышенных концентраций неоптерина между обследуемыми группами.

Таблица 2

Концентрация неоптерина в сыворотке крови и частота выявления его повышенного уровня у работающих разного возраста

Возрастная подгруппа							
подгруппа 1 (от 25 до 30 лет)		подгруппа 2 (от 31 до 40 лет)		подгруппа 3 (от 41 до 50 лет)		подгруппа 4 (от 51 до 60 лет)	
группа 1, опытная, <i>n</i> = 23	группа 3, сравнения, <i>n</i> = 12	группа 1, опытная, <i>n</i> = 11	группа 3, сравнения, <i>n</i> = 35	группа 1, опытная, <i>n</i> = 13	группа 3, сравнения, <i>n</i> = 39	группа 1, опытная, <i>n</i> = 10	группа 3, сравнения, <i>n</i> = 21
Возраст (лет), <i>M</i> ± <i>δ</i>							
28,4 ± 1,6	27,5 ± 2,1	38,1 ± 1,19	37,8 ± 1,15	43,0 ± 2,44	43,3 ± 3,43	54,0 ± 2,8	55,0 ± 3,2
<i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,19		<i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,41		<i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,91		<i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,92	
Концентрация неоптерина (нмоль/л), <i>M</i> ± <i>δ</i>							
9,1 ± 2,7	6,3 ± 2,1	12,0 ± 2,9	7,6 ± 2,5	11,7 ± 2,7	8,2 ± 2,6	10,7 ± 1,6	7,7 ± 2,5
<i>p</i> <sub>1-3</sub> * = 0,007		<i>p</i> <sub>1-3</sub> * = 0,0001		<i>p</i> <sub>1-3</sub> * = 0,001		<i>p</i> <sub>1-3</sub> * = 0,008	
Частота выявления повышенного уровня неоптерина (более 10,0 нмоль/л), абс. (%)							
9 (39,1)	0 (0)	6 (54,5)	4 (11,4)	9 (69,2)	10 (25,6)	8 (80,0)	6 (28,5)
$\chi^2 = 8,37$ ; <i>p</i> <sub>1-3</sub> ** = 0,004		$\chi^2 = 12,538$ ; <i>p</i> <sub>1-3</sub> ** < 0,001		$\chi^2 = 10,517$ ; <i>p</i> <sub>1-3</sub> ** = 0,002		$\chi^2 = 10,608$ ; <i>p</i> <sub>1-3</sub> ** = 0,002	

Примечание:

 $p$  ( $t$ -критерий Стьюдента) – достоверность различий в возрасте в каждой возрастной подгруппе между группами 1 и 3; $p^*$  ( $t$ -критерий Стьюдента) – достоверность различий в содержании неоптерина в каждой возрастной подгруппе между группами 1 и 3; $p^{**}$  (критерий  $\chi^2$ ) – достоверность различий в частоте выявления повышенных концентраций неоптерина в каждой возрастной подгруппе между группами 1 и 3.

В табл. 2 представлены уровни неоптерина у работающих разного возраста в опытной группе (группа 1) и группе сравнения (группа 3). Анализ полученных данных показал, что наименьшая величина неоптерина у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей и вне контакта с ними была выявлена у лиц в возрасте от 25 до 30 лет ( $9,1 \pm 2,7$  и  $6,3 \pm 2,1$  нмоль/л соответственно). При этом уровень неоптерина в данной возрастной подгруппе достоверно отличался от его значений у обследованных лиц в возрасте от 31 до 60 лет ( $p = 0,002$  для группы 1 и  $p = 0,039$  для группы 3 ( $t$ -критерий Стьюдента)). Следует отметить, что во всех возрастных подгруппах у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей (группа 1) концентрация неоптерина в сыворотке крови была достоверно выше ее значений у работающих вне контакта с промышленными аэрозолями (группа 3) ( $p_{1-3}^* = 0,007$  для возрастной подгруппы от 25 до 30 лет;  $p_{1-3}^* = 0,0001$  – от 31 до 40 лет;  $p_{1-3}^* = 0,001$  – от 41 до 50 лет;  $p_{1-3}^* = 0,008$  – от 51 до 60 лет).

Частота выявления повышенного уровня неоптерина (более 10,0 нмоль/л) увеличивалась с возрастом в обеих группах (от 39,1 до 80,0 % в группе 1 и от 0 до 28,5 % в группе 3). Данный показатель во всех возрастных подгруппах у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей был достоверно выше его значения у работающих вне контакта с промышленными аэрозолями ( $p_{1-3}^* = 0,004$  для возрастной подгруппы от 25 до 30 лет;  $p_{1-3}^* < 0,001$  – от 31 до 40 лет;  $p_{1-3}^* = 0,002$  – от 41 до 50 лет;  $p_{1-3}^* = 0,002$  – от 51 до 60 лет).

Большинство больных ХОБЛ ПЭ находились в возрасте старше 50 лет. Уровень неоптерина у лиц данной группы не отличался от его значений в группе 1 в возрастных подгруппах 2, 3 и 4 ( $p_{1-2} = 0,42$  – от 31 до 40 лет;  $p_{1-2} = 0,42$  – от 41 до 50 лет;  $p_{1-2} = 0,41$  – от 51 до 60 лет,  $t$ -критерий Стьюдента). Частота выявления повышенного уровня неоптерина (более 10,0 нмоль/л) также не отличалась от данного показателя в группе 1 в возрастных подгруппах 2, 3 и 4 ( $\chi^2 = 0,005$ ,  $p_{1-2} = 0,9$  – от 31 до 40 лет;  $\chi^2 = 0,94$ ,  $p_{1-2} = 0,33$  – от 41 до 50 лет;  $\chi^2 = 2,222$ ,  $p_{1-2} = 0,137$  – от 51 до 60 лет).

Концентрация неоптерина в сыворотке крови работающих и частота выявления его повышенного уровня в зависимости от стажа работы представлена в табл. 3.

Анализ полученных данных показал, что в стажевых подгруппах 1 и 2 с увеличением стажа работы уровень неоптерина в сыворотке крови увеличивался как в опытной группе, так и в группе сравнения ( $p = 0,004$  для группы 1;  $p = 0,01$  для группы 3). У работающих со стажем работы более 20 лет (подгруппа 3) уровень неоптерина не отличался от его значений у работающих со стажем от 11 до 20 лет и 10 лет и менее. Частота выявления повышенного уровня неоптерина увеличивалась в зависимости от стажа работы в обеих группах (от 33,3 до 90,0 % в группе 1 и от 12,1 до 27,3 % в группе 3). Данный показатель во всех стажевых подгруппах у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей был достоверно выше его значения у работающих вне контакта с промышленными аэрозолями ( $p_{1-3}^{**} = 0,024$  для стажевой подгруппы

Таблица 3

Концентрация неоптерина в сыворотке крови и частота выявления его повышенного уровня у работающих с различным стажем работы

Стажевая подгруппа					
подгруппа 1 (10 лет и менее)		подгруппа 2 (от 11 до 20 лет)		подгруппа 3 (более 20 лет)	
группа 1, опытная, <i>n</i> = 24	группа 3, сравнения, <i>n</i> = 58	группа 1, опытная, <i>n</i> = 23	группа 3, сравнения, <i>n</i> = 16	группа 1, опытная, <i>n</i> = 10	группа 3, сравнения, <i>n</i> = 33
Концентрация неоптерина (нмоль/л), <i>M</i> ± <i>δ</i>					
9,2 ± 2,8	7,7 ± 2,1	11,5 ± 2,5	8,5 ± 2,6	10,9 ± 1,4	7,8 ± 2,9
<i>p</i> <sub>1-3</sub> * = 0,009		<i>p</i> <sub>1-3</sub> * = 0,001		<i>p</i> <sub>1-3</sub> * = 0,002	
Частота выявления повышенного уровня неоптерина (более 10,0 нмоль/л), абс. (%)					
8 (33,3)	7 (12,1)	15 (65,2)	4 (25,0)	9 (90,0)	9 (27,3)
$\chi^2 = 5,136$ ; <i>p</i> <sub>1-3</sub> ** = 0,024		$\chi^2 = 6,109$ ; <i>p</i> <sub>1-3</sub> ** = 0,014		$\chi^2 = 12,4$ ; <i>p</i> <sub>1-3</sub> ** < 0,001	

Примечание:

$p^*$  ( $t$ -критерий Стьюдента) – достоверность различий в содержании неоптерина в каждой стажевой подгруппе между группами 1 и 3;

$p^{**}$  (критерий  $\chi^2$ ) – достоверность различий в частоте выявления повышенных концентраций неоптерина в каждой стажевой подгруппе между группами 1 и 3.

10 лет и менее;  $p_{1-3}^{**} = 0,014$  – от 11 до 20 лет;  $p_{1-3}^{**} < 0,001$  – более 20 лет).

Проведен анализ взаимосвязи уровня неоптерина в сыворотке крови работающих с показателями спирометрии. Данные представлены в табл. 4.

В результате проведенных исследований выявлено, что у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей показатели ОФВ<sub>1</sub> и МОС 75 % были ниже по сравнению с данными показателями у работающих вне контакта с промышленными аэрозолями ( $p_{1-3} = 0,042$  для ОФВ<sub>1</sub>;  $p_{1-3} = 0,015$  для МОС 75 %). Тенденция к обратной коррелятивной связи была отмечена только между уровнем неоптерина и показателем МОС 75 % ( $R = -0,26$ ,  $p = 0,06$ ).

В табл. 5 представлены результаты исследований уровней СРБ и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови обследованных лиц.

Анализ содержания СРБ в сыворотке крови обследованных лиц показал, что концентрация СРБ колебалась от 0,5 до 15,0 мг/л. Его средняя величина

была наибольшей в сыворотке крови больных ХОБЛ ПЭ и достоверно отличалась от его величины у работающих 1-й и 3-й групп ( $p_{1-2} = 0,001$ ;  $p_{2-3} = 0,0001$ ). Различий в концентрации СРБ у работающих 1-й и 3-й групп выявлено не было ( $p_{1-3} = 0,32$ ). Повышенный уровень СРБ (более 8,0 мг/л) был выявлен у 15,7 % работающих в контакте с промышленными аэрозолями, у 19,7 % работающих вне контакта с ними и у 50,0 % больных ХОБЛ ПЭ. Не было выявлено корреляционной связи между неоптерином и СРБ.

Анализ содержания IFN- $\gamma$  в сыворотке крови обследованных лиц показал, что концентрация IFN- $\gamma$  находилась в пределах референсных значений в группах работающих и больных ХОБЛ ПЭ (см. табл. 5). Однако уровень IFN- $\gamma$  был достоверно выше у работающих в контакте с промышленными аэрозолями и больных ХОБЛ ПЭ относительно лиц, которые в своей производственной деятельности не контактировали с промышленными аэрозолями ( $p_{1-2} = 0,82$ ;  $p_{1-3} = 0,004$ ;  $p_{2-3} = 0,005$ ).

Таблица 4

Показатели спирометрии и корреляционные связи данных спирометрии с уровнем неоптерина в сыворотке крови работающих

Показатель, $M \pm \delta$	Обследованные			
	группа 1, опытная, $n = 57$	группа 3, сравнения, $n = 107$	$p_{1-3}$	$R$
ФЖЕЛ, % долж.	$105,0 \pm 15,6$	$109 \pm 14,7$	0,12	$-0,07$ , $p = 0,57$
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	$97,4 \pm 13,6$	$102 \pm 13,1$	0,042	$-0,11$ , $p = 0,38$
МИТ, %	$92,8 \pm 7,7$	$94,3 \pm 9,0$	0,23	$-0,03$ , $p = 0,81$
МОС 75 %	$70,3 \pm 20,8$	$80,4 \pm 26,3$	0,015	$-0,26$ , $p = 0,06$

Примечание:

$p_{1-3}$  ( $t$ -критерий Стьюдента) – достоверность различий в показателях спирометрии между группами 1 и 3;

$R$  – коэффициент корреляции Пирсона между уровнем неоптерина в сыворотке крови работающих (группы 1 и 3) и показателями спирометрии.

Таблица 5

Концентрации СРБ и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови и частота выявления их повышенных уровней у работающих и больных ХОБЛ ПЭ

Показатель	Обследованные		
	группа 1, опытная, $n = 57$	группа 2, контрольная, $n = 30$	группа 3, сравнения, $n = 107$
Концентрация СРБ (мг/л), $Med \pm IQR$ (25–75 %)	4,9 (1,94–7,29)	9,25 (4,4–16,2)	3,57 (1,49–6,99)
$p$	$p_{1-2} = 0,001; p_{1-3} = 0,32; p_{2-3} = 0,0001$		
Частота выявления повышенного уровня СРБ (более 8,0 мг/л), абс. (%)	9 (15,7)	15 (50,0)	21 (19,7)
$p^*$	$\chi^2 = 8,124, p_{1-2} = 0,005;$ $\chi^2 = 3,547, p_{1-3} = 0,06;$ $\chi^2 = 12,4, p_{2-3} < 0,001$		
Концентрация IFN- $\gamma$ (пг/л), $M \pm \delta$	$1,24 \pm 0,85$	$1,25 \pm 0,91$	$0,88 \pm 0,59$
$p^{**}$	$p_{1-2} = 0,82; p_{1-3} = 0,004; p_{2-3} = 0,005$		
Частота выявления повышенного уровня IFN- $\gamma$ (более 20,0 пг/мл), абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечание:

$p$  (критерий Манна – Уитни) – достоверность различий в содержании СРБ между группами 1, 2 и 3;

$p^*$  (критерий  $\chi^2$ ) – достоверность различий в частоте выявления повышенных концентраций СРБ между группами 1, 2 и 3;

$p^{**}$  ( $t$ -критерий Стьюдента) – достоверность различий в содержании IFN- $\gamma$  между группами 1, 2 и 3.

Корреляционный анализ выявил прямую связь уровня IFN- $\gamma$  с уровнем неоптерина у работающих 1-й и 2-й групп –  $R = 0,35, p = 0,04$  и  $R = 0,48, p = 0,01$  соответственно. У работающих вне контакта с промышленными аэрозолями (группа 3) выявлена тенденция к связи неоптерина с IFN- $\gamma$  ( $R = 0,18, p = 0,08$ ). Однако у работающих данной группы с высоким уровнем неоптерина в сыворотке крови была выявлена достоверная прямая корреляционная связь уровней неоптерина с IFN- $\gamma$  ( $R = 0,51, p = 0,01$ ).

Таким образом, полученные результаты показали, что у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей в 56,1 % случаев выявлен повышенный уровень неоптерина в сыворотке крови, который обнаружен и у больных ХОБЛ ПЭ (53,3 % случаев), что предполагает негативное воздействие промышленных аэрозолей на бронхолегочную систему работающих лиц. У работающих вне контакта с промышленными аэрозолями повышенный уровень неоптерина выявлялся в три раза реже. Синтез неоптерина связан с IFN- $\gamma$ , что подтверждает прямая корреляционная связь уровней неоптерина с IFN- $\gamma$ , более выраженная у лиц, контактирующих с промышленными аэрозолями или находящихся в постконтактном периоде. Это свидетельствует о возможном участии стимулированного клеточного иммунитета в развитии и прогрессировании бронхолегочных заболеваний.

Выявлены общие закономерности и различия в изменении уровней неоптерина и частоте обнаружения его повышенного значения у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей и вне контакта с ними. Средняя величина уровня неоптерина увеличивалась у всех работающих в возрасте

только в пределах до 40 лет. При этом у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей средняя величина неоптерина превышала величину его референтных значений (до 10,0 нмоль/л), в то время как у работающих вне контакта с промышленными аэрозолями уровень неоптерина находился в пределах референтных значений во всех возрастных группах. Частота повышенного уровня неоптерина увеличивалась у всех работающих в зависимости как от возраста, так и от стажа работы, однако более выраженное увеличение наблюдалось у лиц, работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей. Возможно, что увеличение уровня неоптерина в зависимости от стажа работы обусловлено тем, что группу работающих со стажем работы до 10 лет составляли лица молодого возраста (от 25 до 30 лет). Однако нельзя исключить влияние на содержание неоптерина в сыворотке крови более длительного контакта работающих с промышленными аэрозолями.

Исследования ряда авторов указывают на связь неоптерина с возрастом. Согласно их выводам остается неясным, отражают ли более высокие значения уровней неоптерина нормальное течение иммунного старения в здоровом организме или это может быть связано с более высокой частотой пациентов, страдающих от недиагностированных заболеваний, которые сопровождаются повышением уровня неоптерина. Авторами выявлено слабое линейное увеличение уровней неоптерина с возрастом обследуемых, которое начиналось между третьим и четвертым десятилетиями, что позволило предположить, что повышение уровня неоптерина можно рассматривать как часть физиологического иммунного процесса старения у людей, хотя нельзя исключать и

альтернативное объяснение – возникновение поздних возрастных заболеваний [19, 20].

По современным представлениям большинство авторов рассматривают неоптерин как высокочувствительный маркер воспалительного процесса [21]. Проведенный сравнительный анализ уровней неоптерина с СРБ позволил предположить, что неоптерин является более специфичным маркером, отражающим воспалительный процесс в бронхолегочной системе. Повышенные уровни неоптерина наблюдались у работающих в контакте с промышленными аэрозолями и у больных ХОБЛ ПЭ более чем в 50,0 % случаев, в то время как уровень СРБ был повышен с одинаковой частотой как у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей, так и вне контакта с ними (15,7 и 19,7 % соответственно). При этом величина СРБ в сыворотке крови между группами работающих не различалась, а достоверные различия в уровне СРБ были выявлены только между работающими и больными ХОБЛ ПЭ.

Отражая начальную стадию воспалительного процесса в легких, неоптерин может дать представление о ранних изменениях в состоянии мелких бронхов и бронхиол у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей, о чем свидетельствует тенденция к обратной коррелятивной связи между уровнем неоптерина и показателем МОС 75 % ( $p = 0,06$ ).

Таким образом, неоптерин может являться диагностическим показателем развития ранних воспалительных процессов в бронхолегочной системе, обусловленных в том числе контактом с промышленными

аэрозолями. С одной стороны, неоптерин можно представить в качестве биомаркера эффекта, который экспрессируется активированными макрофагами легких в результате воздействия на них чужеродного агента, каким являются промышленные аэрозоли. С другой стороны, неоптерин отражает активацию макрофагального звена иммунитета, вызванную воздействием промышленных аэрозолей, что является, по-видимому, важным патогенетическим механизмом развития патологии легких, обусловленной воздействием промышленных аэрозолей.

Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения неоптерина не только как биомаркера эффекта и риска раннего развития бронхолегочной патологии, но и для определения его клинической значимости и прогностического иммунологического критерия при профессиональной патологии легких. Полученные данные могут явиться стимулом для дальнейшего развития клинических и экспериментальных исследований с целью изучения иммунопатогенеза бронхолегочных заболеваний и поиска новых иммунологических биомаркеров для ранней диагностики, прогноза течения, разработки новой терапевтической стратегии профессиональных заболеваний легких с введением иммуномодулирующих препаратов.

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

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

### Список литературы

1. Radnoff D., Todor M.S., Beach J. Occupational exposure to crystalline silica at Alberta work sites // *J. Occup. Environ. Hyg.* – 2014. – Vol. 11, № 9. – P. 557–570. DOI: 10.1080/15459624.2014.887205
2. Macrophage receptors and immune recognition / P.R. Taylor, L. Martinez-Pomares, M. Stacey, H.-H. Lin, G.D. Brown, S. Gordon // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 901–944. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115816
3. Alveolar macrophages have a protective antiinflammatory role during murine pneumococcal pneumonia / S. Knapp, J.C. Leemans, S. Florquin, J. Branger, N.A. Maris, J. Pater, N. van Rooijen, T. van der Poll // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167, № 2. – P. 171–179. DOI: 10.1164/rccm.200207-698OC
4. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodeling / A. Mantovani, S.K. Biswas, M.R. Galdiero, A. Sica, M. Locati // *J. Pathol.* – 2013. – Vol. 229, № 2. – P. 176–185. DOI: 10.1002/path.4133
5. Swirski F.K., Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure // *Science.* – 2013. – Vol. 339, № 6116. – P. 161–166. DOI: 10.1126/science.1230719
6. Modulation of monocyte / macrophage function: a therapeutic strategy in the treatment of acute liver failure / L.A. Possamai, M.R. Thursz, J.A. Wendon, C.G. Antoniades // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61, № 2. – P. 439–445. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.031
7. A systemic granulomatous response to *Schistosoma mansoni* eggs alters responsiveness of bone-marrow-derived macrophages to Toll-like receptor agonists / A.D. Joshi, T. Raymond, A.L. Coelho, S.L. Kunkel, C.M. Hogaboam // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 83, № 2. – P. 314–324. DOI: 10.1189/jlb.1007689
8. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases / S. Arora, K. Dev, B. Agarwal, P. Das, M.A. Syed // *Immunobiology.* – 2018. – Vol. 223, № 4–5. – P. 383–396. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.11.001
9. The lung environment controls alveolar macrophage metabolism and responsiveness in type 2 inflammation / F.R. Svedberg, S.L. Brown, M.Z. Krauss, L. Campbell, C. Sharpe, M. Clausen, G.J. Howell, H. Clark [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2019. – Vol. 20, № 5. – P. 571–580. DOI: 10.1038/s41590-019-0352-y
10. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8, № 12. – P. 958–969. DOI: 10.1038/nri2448
11. Neopterin as a marker of cellular immunological response / Ł. Michalak, M. Bulska, K. Strzabala, P. Szcześniak // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online).* – 2017. – Vol. 71, № 1. – P. 727–736. DOI: 10.5604/01.3001.0010.3851
12. Neopterin and cardiovascular events following coronary stent implantation in patients with stable angina pectoris / T. Yoshiyama, K. Sugioka, T. Naruko, M. Nakagawa, N. Shirai, M. Ohsawa, M. Yoshiyama, M. Ueda // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2018. – Vol. 25, № 11. – P. 1105–1117. DOI: 10.5551/jat.43166
13. Kaski J.C. Neopterin for prediction of in-hospital atrial fibrillation - the 'forgotten biomarker' strikes again // *J. Intern. Med.* – 2018. – Vol. 283, № 6. – P. 591–593. DOI: 10.1111/joim.12761

14. Neopterin as a new biomarker for the evaluation of occupational exposure to silica / Z.Z. Altindag, T. Baydar, A. Isimer, G. Sahin // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 2003. – Vol. 76, № 4. – P. 318–322. DOI: 10.1007/s00420-003-0434-9
15. Neopterin as a marker for immune system activation in coal workers' pneumoconiosis / O.C. Ulker, B. Yucesoy, M. Durucu, A. Karakaya // *Toxicol. Ind. Health.* – 2007. – Vol. 23, № 3. – P. 155–160. DOI: 10.1177/0748233707083527
16. Diagnostic and Prognostic Value of Inflammatory Parameters Including Neopterin in the Setting of Pneumonia, COPD, and Acute Exacerbations / A. Pizzini, F. Lunger, A. Sahanic, N. Nemati, D. Fuchs, G. Weiss, K. Kurz, R. Bellmann-Weiler // *COPD.* – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 298–303. DOI: 10.1080/15412555.2016.1266317
17. The links between chronic obstructive pulmonary disease and comorbid depressive symptoms: role of IL-2 and IFN- $\gamma$  / J. Rybka, S.M. Korte, M. Czajkowska-Malinowska, M. Wiese, K. Kędziora-Kornatowska, J. Kędziora // *Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 493–502. DOI: 10.1007/s10238-015-0391-0
18. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / А.В. Наумов, Т.В. Прокофьева, Л.В. Сароянц, О.С. Полунина // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 121–126. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-121-126
19. Serum levels of the immune activation marker neopterin change with age and gender and are modified by race, BMI, and percentage of body fat / M.E. Spencer, A. Jain, A. Matteini, B.A. Beamer, N.-Y. Wang, S.X. Leng, N.M. Punjabi, J.D. Walston, N.S. Fedarko // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 65, № 8. – P. 858–865. DOI: 10.1093/gerona/gdq066
20. Ecological, parasitological and individual determinants of plasma neopterin levels in a natural mandrill population / S.E. Dibakou, A. Souza, L. Boundenga, L. Givalois, S. Mercier-Delarue, F. Simon, F. Prugnolle, E. Huchard, M. Je Charpentier // *Int. J. Parasitol. Parasites Wildl.* – 2020. – Vol. 11. – P. 198–206. DOI: 10.1016/j.ijpraw.2020.02.009
21. Гладких Р.А., Молочный В.П., Полеско И.В. Неоптерин как современный маркер воспаления // *Детские инфекции.* – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 19–23. DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-2-19-23

*Неоптерин как биомаркер риска развития бронхолегочной патологии у работающих в контакте с промышленными аэрозолями / Т.В. Блинова, И.А. Умнягина, Л.А. Страхова, В.В. Трошин, С.А. Колесов // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 146–156. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.16*

UDC 613.6; 616.24

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.16.eng

Read  
online



Research article

## NEOPTERIN AS A BIOMARKER SHOWING RISKS OF DEVELOPING PATHOLOGY IN BRONCHI AND LUNGS AMONG WORKERS WHO HAVE OCCUPATIONAL CONTACTS WITH INDUSTRIAL AEROSOLS

**T.V. Blinova, I.A. Umnyagina, V.V. Troshin, L.A. Strakhova, S.A. Kolesov**

Nizhny Novgorod Scientific Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology, 20 Semashko Str., Nizhny Novgorod, 603105, Russian Federation

*Our research goal was to estimate neopterin level in blood serum of workers occupationally exposed to industrial aerosols with predominantly fibrogenic effects; to establish a relationship between this level and workers' age, working experience in hazardous working conditions, spirometric parameters and the level of C-reactive protein. We also aimed to assess neopterin as a possible biomarker showing risks of the developing inflammatory process in the bronchi and lungs at its early stage.*

© Blinova T.V., Umnyagina I.A., Troshin V.V., Strakhova L.A., Kolesov S.A., 2021

**Tatyana V. Blinova** – Doctor of Medical Sciences, Leading researcher at Clinical Department (e-mail: btvdn@yandex.ru; tel.: +7 (915) 944-38-75; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5254-9378>).

**Irina A. Umnyagina** – Candidate of Medical Sciences, director (e-mail: recept@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9276-7043>).

**Larisa A. Strakhova** – Researcher at Clinical Department (e-mail: strakhova.laris2019@yandex.ru; tel.: +7 (910) 381-72-47; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0672-6622>).

**Vyacheslav V. Troshin** – Candidate of Medical Sciences, the Head of Clinical Department (e-mail: recept@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7077-0014>).

**Sergei A. Kolesov** – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher at Clinical Department (e-mail: recept@nniigp.ru; tel.: +7 (831) 419-61-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4379-0228>).



Our observation covered the following groups: workers employed at a metallurgic plant who had occupational contacts with industrial aerosols (exposure factors included welding and silicon-containing aerosols with predominantly fibrogenic effects in concentrations exceeding maximum permissible ones in workplace air); people suffering from chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology (COPD OE) in their post-exposure period; workers who didn't have any occupational contacts with industrial aerosols. We determined neopterin contents in blood serum with ELISA test using "Neopterin ELISA" reagent kit (IBL, Hamburg). Elevated neopterin levels were detected in blood serum of 56.1 % workers who were occupationally exposed to industrial aerosols and 53.3 % of patients with COPD OE; we also found a direct correlation between levels of neopterin and interferon gamma. Only 18.7 % workers without any occupational contacts with industrial aerosols had elevated neopterin levels in their blood serum and there were no authentic correlations between these levels and interferon gamma contents in this group. Workers who were occupationally exposed to industrial aerosols had a more apparent increase in the average level of neopterin at an age younger than 40 years and working experience shorter than 20 years in comparison with workers without any such exposure.

Neopterin can be used as a potential sensitive biomarker showing risks of an early inflammatory reaction in the lungs occurring in workers who are occupationally exposed to industrial aerosols. People with elevated neopterin levels in blood, especially those who are occupationally exposed to industrial aerosols, can be recommended to have their bronchi and lungs monitored in dynamics.

**Key words:** neopterin, macrophages, industrial aerosols, pathology in the bronchi and lungs, risk factor.

## References

1. Radnoff D., Todor M.S., Beach J. Occupational exposure to crystalline silica at Alberta work sites. *J. Occup. Environ. Hyg.*, 2014, vol. 11, no. 9, pp. 557–570. DOI: 10.1080/15459624.2014.887205
2. Taylor P.R., Martinez-Pomares L., Stacey M., Lin H.H., Brown G.D., Gordon S. Macrophage receptors and immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005, vol. 23, pp. 901–944. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115816
3. Knapp S., Leemans J.C., Florquin S., Branger J., Maris N.A., Pater J., van Rooijen N., van der Poll T. Alveolar macrophages have a protective antiinflammatory role during murine pneumococcal pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, vol. 167, no. 2, pp. 171–179. DOI: 10.1164/rccm.200207-698OC
4. Mantovani A., Biswas S.K., Galdiero M.R., Sica A., Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and re-modeling. *J. Pathol.*, 2013, vol. 229, no. 2, pp. 176–185. DOI: 10.1002/path.4133
5. Swirski F.K., Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science*, 2013, vol. 339, no. 6116, pp. 161–166. DOI: 10.1126/science.1230719
6. Possamai L.A., Thursz M.R., Wendon J.A., Antoniadis C.G. Modulation of monocyte / macrophage function: a therapeutic strategy in the treatment of acute liver failure. *J. Hepatol.*, 2014, vol. 61, no. 2, pp. 439–445. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.031
7. Joshi A.D., Raymond T., Coelho A.L., Kunkel S.L., Hogaboam C.M. A systemic granulomatous response to *Schistosoma mansoni* eggs alters responsiveness of bone-marrow-derived macrophages to Toll-like receptor agonists. *J. Leukoc. Biol.*, 2008, vol. 83, no. 2, pp. 314–324. DOI: 10.1189/jlb.1007689
8. Arora S., Dev K., Agarwal B., Das P., Syed M.A. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases. *Immunobiology*, 2018, vol. 223, no. 4–5, pp. 383–396. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.11.001
9. Svedberg F.R., Brown S.L., Krauss M.Z., Campbell L., Sharpe C., Clausen M., Howell G.J., Clark H. [et al.]. The lung environment controls alveolar macrophage metabolism and responsiveness in type 2 inflammation. *Nat. Immunol.*, 2019, vol. 20, no. 5, pp. 571–580. DOI: 10.1038/s41590-019-0352-y
10. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 8, no. 12, pp. 958–969. DOI: 10.1038/nri2448
11. Michalak L., Bulska M., Strzabala K., Szczeniak P. Neopterin as a marker of cellular immunological response. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*, 2017, vol. 71, no. 1, pp. 727–736. DOI: 10.5604/01.3001.0010.3851
12. Yoshiyama T., Sugioka K., Naruko T., Nakagawa M., Shirai N., Ohsawa M., Yoshiyama M., Ueda M. Neopterin and cardiovascular events following coronary stent implantation in patients with stable angina pectoris. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2018, vol. 25, no. 11, pp. 1105–1117. DOI: 10.5551/jat.43166
13. Kaski J.C. Neopterin for prediction of in-hospital atrial fibrillation – the “forgotten biomarker” strikes again. *J. Intern. Med.*, 2018, vol. 283, no. 6, pp. 591–593. DOI: 10.1111/joim.12761
14. Altindag Z.Z., Baydar T., Isimer A., Sahin G. Neopterin as a new biomarker for the evaluation of occupational exposure to silica. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, 2003, vol. 76, no. 4, pp. 318–322. DOI: 10.1007/s00420-003-0434-9
15. Ulker O.C., Yucesoy B., Durucu M., Karakaya A. Neopterin as a marker for immune system activation in coal workers' pneumoconiosis. *Toxicol. Ind. Health*, 2007, vol. 23, no. 3, pp. 155–160. DOI: 10.1177/0748233707083527
16. Pizzini A., Lunger F., Sahanic A., Nemati N., Fuchs D., Weiss G., Kurz K., Bellmann-Weiler R. Diagnostic and Prognostic Value of Inflammatory Parameters Including Neopterin in the Setting of Pneumonia, COPD, and Acute Exacerbations. *COPD*, 2017, vol. 14, no. 3, pp. 298–303. DOI: 10.1080/15412555.2016.1266317

17. Rybka J., Korte S.M., Czajkowska-Malinowska M., Wiese M., Kędziora-Kornatowska K., Kędziora J. The links between chronic obstructive pulmonary disease and comorbid depressive symptoms: role of IL-2 and IFN- $\gamma$ . *Clin. Exp. Med.*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 493–502. DOI: 10.1007/s10238-015-0391-0

18. Naumov A.V., Prokofieva T.V., Saroyanc L.V., Polunina O.S. Clinical-diagnostic value of the study of neopterin in myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*, 2018, vol. 25, no. 2, pp. 121–126. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-121-126 (in Russian).

19. Spencer M.E., Jain A., Matteini A., Beamer B.A., Wang N.-Y., Leng S.X., Punjabi N.M., Walston J.D., Fedarko N.S. Serum levels of the immune activation marker neopterin change with age and gender and are modified by race, BMI, and percentage of body fat. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2010, vol. 65, no. 8, pp. 858–865. DOI: 10.1093/gerona/gdq066

20. Dibakou S.E., Souza A., Boundenga L., Givalois L., Mercier-Delarue S., Simon F., Prugnolle F., Huchard E., Je Charpentier M. Ecological, parasitological and individual determinants of plasma neopterin levels in a natural mandrill population. *Int. J. Parasitol. Parasites Wildl.*, 2020, vol. 11, pp. 198–206. DOI: 10.1016/j.ijppaw.2020.02.009

21. Gladkikh R.A., Molochniy V.P., Polesko I.V. Neopterin as a Modern Marker of Inflammation. *Detskie infektsii*, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 19–23. DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-2-19-23 (in Russian).

*Blinova T.V., Umnyagina I.A., Troshin V.V., Strakhova L.A., Kolesov S.A. Neopterin as a biomarker showing risks of developing pathology in bronchi and lungs among workers who have occupational contacts with industrial aerosols. Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 146–156. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.16.eng

Получена: 22.12.2021

Одобрена: 16.02.2022

Принята к публикации: 11.03.2022



Обзорная статья

## ПЛАНИРОВАНИЕ ГОРОДСКИХ ТЕРРИТОРИЙ И ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

**Б.А. Ревич**

Институт народнохозяйственного прогнозирования, Россия, 117418, г. Москва, Нахимовский пр., 47

*Рассматривается спектр проблем, связанных с гигиенической оценкой планировочных решений городских территорий. Исследования советских / российских гигиенистов с 70-х гг. XX в. и позднее позволили определить наиболее оптимальные решения планировки городских кварталов с учетом особенностей климата. Были разработаны гигиенические нормативы по инсоляции зданий, плотности застройки, размерам санитарных разрывов от жилых зданий до автостоянок, рекомендации по созданию зеленых защитных полос вдоль дорог с интенсивным движением автотранспорта и другие показатели, вошедшие также в строительные нормативные документы. Создание в российских городах комфортной городской среды проблематично без соблюдения гигиенических нормативов по качеству атмосферного воздуха, уровню шума, инсоляции, организации открытых зеленых пространств с учетом их доступности, без ограничений на плотность застройки, особенно в центрах городов, без замены твердого топлива на более экологически чистое топливо в городах Сибири и Дальнего Востока, учета других индикаторов среды обитания городских жителей. Показана важность инсоляции для городского здоровья, особенно с учетом новых данных о значимости D-гормона для профилактики остеопоретического процесса. Детально рассмотрено значение открытых зеленых пространств для здоровья населения, в том числе психического здоровья, повышения физической активности, социальных взаимодействий, уровня доверия между людьми, снижения социальной изоляции, что крайне актуально в настоящее постковидное время. Одновременно зеленые пространства важны для смягчения последствий агрессивной городской среды.*

**Ключевые слова:** здоровье населения, COVID-19, планирование городских территорий, плотность застройки, атмосферный воздух, шум, инсоляция, зеленые пространства, витамин D.

Постоянно усиливающаяся в последние 20 лет урбанизация, рост доли городского населения в России, достигшей 74,3 %, требуют особого внимания к условиям проживания горожан. Доля городского населения в стране в 2020 г. была почти на 20 % выше средних мировых показателей, составляющих 55 %.

**Историческая справка.** В России исследования особенностей территорий, в том числе климата, начавшиеся еще в XVIII в. позволили определить группы населения с высоким уровнем смертности и заболеваемости. За период с 1797 по 1861 г. служащие губернских врачебных управ составили более 150 топографий с описанием направлений ветра, запахов и других характеристик территорий<sup>1</sup>. Создатель отечественной гигиены Ф.Ф. Эрисман утвер-

ждал необходимость как можно более полного изучения здоровья в связи с санитарными факторами жизни, что и было реализовано в последующем многими земскими врачами. В XX в. бурная довоенная индустриализация привела к созданию новых городов с учетом их размещения с наветренной стороны по отношению к металлургическим производствам (г. Магнитогорск). Но были примеры и неудачного размещения промышленных и селитебных зон. Развитие городов, расположенных в межгорных котловинах, привело к повышению уровня загрязнения атмосферного воздуха, что характерно для такого города, как Чита. С развитием гигиенической науки постепенно накапливался материал для разработки соответствующих нормативов организации террито-

© Ревич Б.А., 2022

**Ревич Борис Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и заведующий лабораторией прогнозирования качества окружающей среды и здоровья населения (e-mail: brevich@yandex.ru; тел.: 8 (499) 129-18-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7528-6643>).

<sup>1</sup> Иванов Б.Д. Медико-топографические описания России (до 1861 г.) // Советское здравоохранение. – 1960. – С. 46–52.

рий. Крайне интересен тот факт, что во время Великой Отечественной войны В.А. Рязанов, главный санитарный врач и заместитель министра здравоохранения Пермской области, будущий академик и директор головного гигиенического института им. А.Н. Сысина РАМН, в 1943 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Планировка городов в связи с проблемой дыма»<sup>2</sup>, где обосновал необходимость разработки предельно допустимых концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и оценки степени его загрязнения при планировании территорий. До знаменитого лондонского смога, который стал мировым явлением и стимулировал отказ от массового использования дров и угля в качестве топлива, оставалось еще девять лет. Исследование В.А. Рязанова стало началом развития советской школы гигиенического нормирования загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, которая до 80-х гг. прошлого столетия занимала лидирующие позиции в мире, вместе с этим направлением развивались исследования в области гигиены планирования. Ряд гигиенических рекомендаций по планированию территорий вошли в строительные нормы СН 41-58, дополненные в 1967 г.

В послевоенные годы при развитии и реконструкции городов гигиенисты стали участниками разработки генеральных планов. На основе данных о состоянии различных компонентов окружающей среды городов и использовании санитарных правил и нормативов разрабатывались научно обоснованные требования к размещению населенных мест и их благоустройству. Этим занимались гигиенические институты Москвы, Ленинграда, Саратова, Уфы, Свердловска, Новосибирска и других городов, а также кафедры гигиены медицинских институтов. Появилось новое направление в практической гигиене – предупредительный санитарный надзор, функции которого начинались с гигиенической оценки отвода земель под строительство или иные цели, заканчиваясь приемом объектов в эксплуатацию. В докладах на совещании по санитарно-гигиеническим вопросам планировки и застройки населенных мест К.И. Акулов<sup>3</sup> отмечал увеличение проектной плотности застройки, несоблюдение норм инсоляции домов и территорий, размещение крупных промышленных узлов вблизи городов, ухудшающих санитарные условия жизни населения. Отмечалась также застройка горо-

дов с отступлением от принятых санитарных и строительных норм и правил<sup>4</sup>. В конце 60-х гг. весьма симптоматична еще была и постановка вопроса о «разумном регулировании роста городов».

Санитарная служба обладала значительным влиянием и могла не согласовывать проект предприятия в черте города, как это, например, произошло в Красноярске при рассмотрении проекта строительства крупного комбината по производству лавсана<sup>4</sup>. К сожалению, развитие других производств в этом городе и строительство плотины на реке Енисей привели к появлению «черного неба», высокого уровня загрязнения атмосферного воздуха, повышенной смертности населения от заболеваний органов дыхания<sup>5</sup> [1]. В докладах на указанном совещании приводили примеры разработки рекомендаций для северных территорий с использованием ленточной непрерывной застройки с высокими цокольными этажами. Результаты гигиенической экспертизы проектов строительства и планирования были учтены при подготовке новой редакции строительных норм и правил 1967 г. (СН и П-П-К.2-62). Например, был добавлен п. 2.7.Д, согласно которому «при функциональном членении территории требуется предусматривать зоны отдыха в границах населенного места»; требование, чтобы наименьшая плотность заселения предусматривалась для жаркого IV климатического района, средняя – для II и III климатических районов и повышенная – для холодных районов, а также и другие нормативные положения. Вместе с тем указывалось, что в этом документе отсутствуют гигиенически обоснованные нормативы минимальной площади зеленых насаждений в расчете на одного человека, что особенно актуально для Москвы и других российских городов с миллионным населением.

Весьма интересен тот факт, что с 1967 г. Постановлением Совета министров РСФСР контроль за реализацией генеральных планов городов был возложен на Минздрав, и санитарно-эпидемиологическая служба активно участвовала в разработке этих планов, взаимодействуя с такими проектными институтами, как ЦНИИ градостроительства, Гипроград, институты генеральных планов Москвы и Московской области, проектные институты в областных центрах. Обобщение опыта работ в области

<sup>2</sup> Рязанов В.А. Планировка городов в связи с проблемой дыма: дис. ... д-ра мед. наук. – Молотов, 1943.

<sup>3</sup> Главный государственный санитарный врач РСФСР, заместитель министра здравоохранения РСФСР (1965–1990); Акулов К.И. Состояние и задачи санитарной службы по гигиене планировки населенных мест // Сборник материалов организационно-методического совещания по санитарно-гигиеническим вопросам планирования и застройки населенных мест. – М.: Министерство здравоохранения РСФСР, Московский научно-исследовательский институт гигиены им. Эрисмана, 1970. – С. 3–10.

<sup>4</sup> Ковшило В.Е., Заиченко А.И., Недогибченко М.К. Государственный санитарный надзор за проектированием и строительством населенных мест в СССР // Гигиена планировки и благоустройство городов: материалы Первой всесоюзной научной конференции. – М.: Минздрав СССР, 1974. – С. 11–14.

<sup>5</sup> О состоянии и охране окружающей среды в Красноярском крае в 2017 году: Государственный доклад [Электронный ресурс]. – Красноярск: Министерство экологии и рационального природопользования Красноярского края, 2018. – URL: <http://mpr.krskstate.ru/dat/File/3/doklad%202017..pdf> (дата обращения: 08.06.2021).

гигиены планировки<sup>6</sup> позволило разработать схему комплексной гигиенической оценки планировки и застройки жилых районов, включающую оценку состояния окружающей среды и зон рекреации, социально-демографическую характеристику территории, анкетный опрос населения об условиях проживания, в том числе оценку эффективности повседневного отдыха, анализ заболеваемости детей и другие показатели.

В качестве примера гигиенической оценки планировки и благоустройства жилых микрорайонов можно привести исследование в Омске с учетом использования аэродинамической трубы и инсоляскопа, показавшее недостаток в жилых домах должной инсоляции, дефекты строчной системы застройки из-за ограничения свободного пространства. Показательные результаты аэродинамической съемки, доказавшие возможность гипервентиляции за счет образования вихревых зон при величине дворов менее 0,5 га и резкие колебания ветрового режима при строчной застройке. При застройке такого типа возможно сильное охлаждение (в 49 %, тогда как при закрытой застройке – только в 27–31 %). Также обоснована рекомендация не использовать систему застройки сложной конфигурации с ориентацией открытого угла на север, так как в зимнее время это приводит к формированию температурно-влажностного режима, способствующего охлаждению организма человека и ухудшению условий инсоляции<sup>7</sup>. Для предотвращения распространения загрязненных масс атмосферного воздуха на жилые территории предлагается исключить замкнутую застройку автомагистралей с интенсивным движением автотранспорта и способствовать свободному расположению жилых зданий с защитным озеленением<sup>8</sup>, что не всегда учитывается в настоящее время. Это примеры гигиенических рекомендаций по созданию наиболее комфортных условий для населения.

Почти через 20 лет после Омского проекта опубликовали результаты работ по Нижнему Новгороду, в которых дана оценка генплана города и отдельных проектов детальной планировки и застройки, плотности застройки и другими показателями. Многоэтажность застройки в этом городе сопровождалась повышением плотности застройки при

уменьшении озелененных площадей, инсоляции, повышением уровня шума. Планировочная организация микрорайонов оказала влияние на заболеваемость детского населения, которая была выше в 1,5–2 раза в районе с периметрально-блочной застройкой и высокой плотностью населения, по сравнению с периметрально-полузамкнутой застройкой и плотностью в 3–4 раза ниже<sup>9</sup>.

**Реалии 2021 г.** Новые экономические отношения в XXI в. определили, с одной стороны, резкий спрос на покупку коммерческих квартир, а с другой – на строительство социального жилья в рамках программ реновации. Это привело к дальнейшему устойчивому росту городов с численностью населения более 100 тысяч жителей, причем до 33 % этого прироста приходится на мегаполисы. Наиболее высокие темпы прироста (17–20 %) наблюдаются на юге страны – в Батайске, Краснодаре, Новороссийске, «нефтяном» Сургуте и др. Ситуация со строительством и реконструкцией городов резко изменилась, застройки стали определять архитектурный облик городов, возросла точечная застройка, происходит комплексная застройка микрорайонов. В федеральном проекте «Формирование комфортной городской среды» национального проекта «Жилье и городская среда» предусмотрено улучшение качества городской среды к 2030 г. в полтора раза с использованием для мониторинга эффективности индекс качества городской среды. Для сохранения здоровья горожан важны такие индикаторы, как доля населения, проживающего в аварийном жилье, доля населения, имеющего доступ к озелененным территориям общего пользования, доля городского населения, обеспеченного качественной питьевой водой из систем централизованного водоснабжения, число сервисов в городе, способствующих повышению комфортности жизни маломобильных групп населения. Однако многие важные показатели, содержащиеся в новых СанПиН 2.1.3684-21<sup>10</sup>, и показатели устойчивого развития отсутствуют, в том числе качество атмосферного воздуха, уровень инсоляции.

Индексом качества городской среды<sup>11</sup> принят показатель «доля озелененных территорий общего пользования (парки, сады и др.) в площади всех зеленых

<sup>6</sup> Методические рекомендации по гигиеническому обоснованию размещения и развития производительных сил на территориях нового освоения и в промышленно развитых регионах. – М.: Минздрав СССР, Институт общей и коммунальной гигиены им. А.Н. Сысина, 1983. – 69 с.

<sup>7</sup> Сохошко И.А. Гигиеническая оценка планировки и благоустройства жилых микрорайонов в климатических условиях Омска: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 1974. – 13 с.

<sup>8</sup> Фельдман Ю.Г. Гигиеническая оценка автотранспорта как источника загрязнения атмосферного воздуха. – М.: Медицина, 1975. – 160 с.

<sup>9</sup> Баранова Т.Ф. Гигиеническое обоснование планировки и застройки жилых кварталов крупного города: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 1992. – 29 с.

<sup>10</sup> СанПиН 2.1.3684-21. Санитарно-эпидемиологические требования 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 [Электронный ресурс] / утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 года № 3 // КОДЕКС. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573536177> (дата обращения: 02.08.2021).

<sup>11</sup> Об утверждении Методики определения индекса качества городской среды муниципальных образований Российской Федерации: Приказ Минстроя России от 31 октября 2017 г. № 1494/пр [Электронный ресурс] // Минстрой России. – URL: <https://minstroyrf.gov.ru/upload/iblock/ddc/prikaz-1494pr.pdf> (дата обращения: 02.08.2021).

насаждений в целом по городу», который на территории микрорайона (квартала) многоквартирной застройки должен составлять не менее 25 %, но в Москве только в 15-ти районах из 111 в пределах МКАД существует такое озеленение, а в целом по городу оно составляет 7 %, и в 37 районах – менее 5 %. Также указано, что для городов с численностью населения более 100 тысяч человек площадь озелененных территорий должна составлять 10 км<sup>2</sup> для общегородских территорий и 4 км<sup>2</sup> для жилых районов; для средних городов с численностью от 50 до 100 тысяч – 7 и 6 км<sup>2</sup> соответственно. Однако такой подход не соответствует современным рекомендациям ВОЗ о пешеходной доступности зеленых пространств. Центр «Окружающая среда и здоровье» Европейского Бюро ВОЗ на основании заключения группы экспертов предлагает оценивать жилую территорию по следующим количественным параметрам доступности и площади зеленых насаждений. Количественные характеристики этого индикатора: доля жителей, проживающих в пределах пешеходной доступности 300 м от озелененной территории площадью не менее 0,5 га; доля жителей, проживающих в пределах доступности 900 м и при площади не менее 5 га; и доля жителей, проживающих в пределах 1,5 км при зеленой площади не менее 10 га. Эту информацию можно получить из данных о землепользовании, со спутниковых снимков, ресурса OpenStreetMap и иных источников. Поэтому для улучшения качества среды обитания непосредственно около жилых кварталов в проектах детальной планировки необходима информация о пешеходной доступности зеленых пространств. Кроме того, в качестве индикаторов здоровья горожан, связанных со степенью озеленения жилых кварталов, Европейское бюро ВОЗ рекомендует показатели смертности, психического здоровья, частоту аллергических заболеваний, туберкулеза и пневмоний. Конечно, это слишком общие показатели, и для российских городов необходимо разработать более точные индикаторы с учетом существующей медицинской статистики и опыта работ в этой области. Указанные обобщенные показатели качества городской среды, установленные в России, явно недостаточны для оценки степени озеленения жилых районов на основе индекса пешеходной доступности, поэтому в планировочные решения необходимо включать рекомендации ВОЗ. Кроме такого показателя, как доступность зеленых пространств, необходима информация о состоянии зеленых насаждений и их морфологии. Поэтому так важно использовать новый инструмент, разработанный Европейским центром ВОЗ по окружающей среде и здоровью, GreenUг (Гринур) для количественной оценки пользы зеленых насаждений в городах с позиции общественного здоровья. Он представляет плагин для QGIS, бесплатной настольной ГИС с открытым исходным кодом. GreenUг предлагает возможность измерять наличие и доступность зеленых насаждений в городах, включает алгоритмы расчета потенциального прямого воздействия зеленых насаждений на физическую активность, психическое здоро-

вье и другие показатели. Эта программа может служить в качестве образовательной, коммуникационной и научной поддержки и быть полезна различным специалистам и управленцам городского хозяйства. В обзоре ВОЗ по открытым зеленым пространствам и здоровью [2] рассмотрены мероприятия по озеленению городов и оценены их последствия и эффективность для сохранения городского здоровья по таким направлениям, как физическая активность, психическое состояние и др. Проживание в городах вблизи больших открытых зеленых пространств (особенно на придомовых территориях) способствует сокращению уровней стресса, тревоги и депрессии. Размер зеленых пространств, режим доступа к ним, а также наличие и соотношение между всеми видами зеленых пространств в районе проживания – статистически значимые прогнозирующие параметры наступления состояния стресса [3]. Особый интерес представляют результаты эпидемиологического исследования в Дании, содержащие информацию о более 940 тысяч людей, родившихся в период с 1985 по 2003 г., для которых оценено состояние психического здоровья в зависимости от близости их проживания в детстве к зеленым насаждениям. У взрослых людей, выросших в местах с наименьшим числом зеленых насаждений, риск развития психических расстройств, таких как депрессия, тревога и злоупотребление психоактивными веществами в более поздние годы, оказался на 55 % выше, чем у жителей озелененных территорий [4].

Другие масштабные исследования в Англии позволили установить, что городские зеленые пространства рядом с местом проживания людей предпенсионного возраста сокращают смертность от всех причин [5]. В Канаде зеленые пространства в городах способствовали сокращению смертности от болезней органов дыхания [6], снижению рисков смертности от болезней сердечно-сосудистой системы, инсультов и повышению вероятности сохранения жизни после ишемического инсульта [7]. Доступные зеленые пространства обеспечивают рост физической активности, способствуют снижению рисков заболеваемости недугами сердечно-сосудистой системы, диабета 2-го типа и ожирения. Регулярные прогулки по парку снижают сердцебиение и диастолическое артериальное давление и могут рассматриваться как средство реабилитации при коронарной недостаточности. Среди положительных эффектов нахождения жилых кварталов вблизи зеленых пространств, особенно лесных территорий, можно выделить улучшение работы иммунной системы [8–10], снижение рисков развития ишемической болезни сердца [11–14], способствование снижению веса [15], стресса и когнитивной усталости, повышению внимания и эмоциональному восстановлению [16], стимулирование большой социальной сплоченности [17], хотя сила этих связей варьируется в зависимости от величины парка. Наличие зеленых пространств рядом с местом проживания беременных женщин способствует увеличению веса

их детей при рождении, выступающего в качестве важного индикатора здоровья ребенка в раннем детстве [18]. Они играют важную роль в решении двух актуальных проблем здоровья, напрямую связанных со спецификой мегаполисов: снижают в городе шум и улучшают сон.

По оценкам ВОЗ, ущерб от антропогенных шумов только в ЕС достигает 1,0–1,6 млн потерянных лет здоровой жизни – DALY (Disability Adjusted Life Years – DALY) [19]. Грамотно спроектированные зеленые пространства способны значительно уменьшить негативное влияние антропогенных шумов на жителей мегаполисов. При этом наиболее эффективный способ смягчения шумов от автотранспорта – учет особенностей ландшафта и проектирование автодороги с учетом близости жилой застройки в сочетании с зелеными «щитами» между автомагистралями и домами, необходимая ширина которых должна быть от 1,5 до 10 м. Положительное влияние растительных барьеров достигается в значительной степени за счет психологического эффекта: практически все респонденты опроса были уверены в положительном влиянии растительного барьера, но при этом они преувеличивали его реальный потенциал по защите от шума более чем наполовину [20].

Зеленые насаждения в городе – это не только необходимый рекреационный ресурс городского здоровья, но и способ защиты от распространения загрязненного атмосферного воздуха и шума с автодорог на селитебную территорию. Специальные модельные исследования, проведенные в 70-е гг., показали эффективность изоляции жилых и других зданий от поступления загрязненного атмосферного воздуха с проезжей части улиц при использовании многорядных (3–4 ряда) древесно-кустарниковых посадок. При применении однорядной посадки деревьев газозащитный эффект составляет зимой до 3 %, увеличиваясь в летнее время до 7–10 %. При двурядной посадке деревьев вместе с кустарником снижение поступления загрязненного воздуха достигает 30–40 %<sup>9, 12</sup>. Также была оценена и роль зеленых насаждений в снижении уровня шума от автодорог. Зеленые насаждения на границе проезжей части и пешеходной территории позволяют снизить уровень шума в два раза<sup>13</sup>. Ранее Санитарная служба Москвы в практической работе использовала эти данные и при экспертизе проектов застройки неко-

торых микрорайонов указывала на неравномерность распределения озеленения, отсутствие компактной зеленой площади и др. недостатки<sup>14</sup>.

Результаты другого современного исследования пяти московских парков (Северного Медведково, Лефортово, Гольяново, Марьино и в Бабушкинском районе) выявили наибольшее снижение шума при горизонтальной сомкнутости древесного полога насаждений с кустарниками, закрывающими подкрановое пространство, причем повышенный уровень шума регистрируется на расстоянии до 300 м от автодорог<sup>15</sup>. Результаты этих работ свидетельствуют о необходимости изменений конструкций озеленения на территориях вблизи автодорог с интенсивным движением, использования совместной посадки деревьев и кустарников с учетом их газозащитных свойств.

В настоящее время еще более понятна необходимость обустройства зеленых мест вблизи крупных офисных центров как рекреационного ресурса для большого числа офисных работников. По мнению известного застройщика Москва-Сити С. Полонского, данное офисное образование не соответствует требованиям времени, необходимой комфортности, так как «без офлайна креатив пропадает»<sup>16</sup>. Этот тезис подкрепляется результатами работ зарубежных исследователей о влиянии зеленых насаждений на здоровье горожан. Помимо влияния на здоровье, зеленые пространства мегаполисов становятся все более существенным фактором их социально-экономического развития, конкурентоспособности на глобальном «рынке» городов. По мере роста привлекательности для населения идей устойчивого развития и ускорения процессов экологизации экономики и общества, наличие доступных зеленых пространств, эффективно интегрированных в городскую среду, становится одним из ключевых факторов инвестиционного потенциала мегаполиса, перспектив привлечения передовых кадров и высокотехнологичных производств [21].

В еще более широком контексте зеленые пространства выступают мощным стабилизирующим фактором при нарастающем потеплении климата, рискам которого наиболее подвержено население мегаполисов. Эксперты Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) выделяют три типа наиболее значимых климатически обусловленных угроз городам, включая мегаполисы, напрямую

<sup>12</sup> Сидоренко В.Ф., Кириллов Г.П., Фельдман Ю.Г. Исследование газозащитной эффективности зеленых насаждений на автомагистралях // Гигиена и санитария. – 1974. – № 10. – С. 6.

<sup>13</sup> Карагодина И.Л., Осипов Г.Л., Шишкин И.А. Борьба с шумом в городах. – М.: Медицина, 1972. – 160 с.

<sup>14</sup> Гигиеническая оценка застройки некоторых микрорайонов г. Москвы / Г.П. Зарецкая, Л.Г. Кущинская, В.И. Синицын, В.В. Герасченко, Ф.И. Файфер // Гигиена планировки и благоустройство городов: материалы I Всесоюзной научной конференции. – М.: Минздрав СССР, 1974. – С. 119–123.

<sup>15</sup> Лукьянец А.Г. Влияние размещения типов парковых насаждений на комфортность среды в городских парках: автореф. дис. ... канд. сельскохозяйств. наук. – М., 2011. – 20 с.

<sup>16</sup> «Конвоиры аплодировали, когда меня отпускали на свободу»: интервью с С. Полонским [Электронный ресурс] // Новая газета. – 2021. – № 37. – С. 12–13. – URL: <https://novayagazeta.ru/articles/2021/04/05/konvoiry-aplodirowali-kogdamenia-otpuskali-na-svobodu> (дата обращения: 15.06.2021).

влияющие на условия жизни населения: волны жары, наводнения и повышенная уязвимость бедных слоев городского населения в наименее защищенных условиях. Волны жары в мегаполисах обусловлены как возрастающей нестабильностью погодных условий, так и особенностями городской среды: большим количеством бетона и асфальта и повышенным тепловыделением от оборудования. В результате среднегодовая температура в городах на 3,5–4,5 °С выше, чем в сельской местности, и эта разница в прогнозах будет возрастать на 1 °С за каждое последующие десятилетие [22].

В условиях острого дефицита зеленых пространств во многих крупнейших мегаполисах мира указанные факторы ведут к образованию островов жары – значительных участков территории мегаполиса (до нескольких км<sup>2</sup>), в которых волны жары оказывают наиболее интенсивное воздействие, поэтому так важна роль городских парков, охлаждающих температуру воздуха в среднем на 1 °С, и это ощущается на расстоянии до 1 км вокруг границ парка, а наличие водоемов усиливает данный эффект [23].

Второй важный показатель оценки комфортности жилой территории – плотность застройки и / или плотность населения. Средняя плотность населения в 14 российских городах с миллионным населением составляет 2,4 тысячи чел./км<sup>2</sup> и в 24 городах с населением 260–500 тысяч на европейской части страны – близка к этому значению – 2,3 тысячи чел./км<sup>2</sup>. Такая плотность соответствует данным по европейским городам, кроме крупных столиц. Более низкие показатели плотности, 2,06 тысяч чел./км<sup>2</sup>, характерны только для 11 городов (Нижекамск, Энгельс, Старый Оскол и другие в центре европейской части России) с численностью населения от 100 до 250 тысяч человек. Заметим, что Нижекамск – один из наиболее удачных проектов районной планировки института Гипрогор, отмеченный различными наградами. Промышленная зона в этом городе расположена в отдалении от селитебной территории с остатками леса, парками и скверами на несколько километров, город неоднократно становился победителем конкурсов «комфортная городская среда».

Совершенно другая ситуация сложилась в Москве, где плотность населения в 112 московских районах в пределах МКАД варьируется от 7 до 21 тысячи чел./км<sup>2</sup>, в среднем – 11,1 тысячи чел./км<sup>2</sup>, что близко к данным по Нью-Йорку (10,8 тысячи чел./км<sup>2</sup>) и превышает показатели крупных европейских городов – Лондона, Берлина, Мадрида. Высокая плотность застройки в Москве и других городах с миллионным населением, преимущественно в их центрах, с небольшими островками зеленых пространств формирует «острова жары», на которых температура воздуха на 2–3 °С выше среднегородских значений, снижена инсоляция, в некоторых локусах повышен уровень загрязнения атмосферного воздуха, шума и электромагнитных полей.

Плотность населения на территориях остальных 56 «условных» российских мегаполисов или городов мегаполисного типа – столиц субъектов РФ (без 13 столиц автономных республик, округов и краев с плотностью населения менее 1 тысячи чел./км<sup>2</sup>) – можно разделить на четыре квартиля. В этот перечень также включены девять городов с численностью населения более 200 тысячи жителей (таблица).

Высокая плотность застройки формирует определенные риски здоровью горожан. Это связано с затруднением рассеивания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе из-за близости селитебных территорий к промышленным зонам и автомагистралям с интенсивным движением автотранспорта, уменьшением числа озелененных территорий и увеличением площадей «запечатанных» территорий, формированием нагревающего микроклимата. Некоторые руководители городов прилагают значительные усилия к увеличению в них численности населения, но в постиндустриальную эпоху неарифметические значения целовеческих ресурсов являются показателем эффективности управления. Если обратиться к рейтингу качества жизни в мегаполисах, то первые места по оценкам Economist Intelligence Unit занимают относительно небольшие канадские – Калгари, Ванкувер, Торонто – и европейские города – Вена, Гамбург, Хельсинки.

Распределение столиц субъектов РФ и крупных промышленных городов мегаполисного типа по плотности населения

Квартиль по средней площади городов, км <sup>2</sup>	Средняя площадь, км <sup>2</sup>	Средняя численность населения, тысяч человек	Средняя плотность населения, тысяч человек на км <sup>2</sup>
1-й	276,6	359,9	1,3
2-й	228,4	438,4	1,9
3-й	185,8	427,1	2,3
4-й	129,9	395,8	3,2
Крупные промышленные города мегаполисного типа (Ангарск, Братск, Волжский, Комсомольск-на Амуре, Магнитогорск, Новокузнецк, Н. Тагил, Стерлитамак, Череповец)	314,1	264	1,6

Примечание: расчеты произведены на основании данных Росстата.



Нарастающие климатические изменения, в том числе потепление на территории России, привели к необходимости формирования планировочных решений с точки зрения оптимизации микроклимата жилых кварталов, расположенных на территориях с наиболее суровым климатом в Арктическом регионе и на юге страны – с экстремально высокими температурами. Необходимость этого обусловлена избыточной смертностью в периоды температурных волн жары и холода, число которых будет возрастать по мере дальнейшего глобального потепления климата. Поэтому столь актуальны различные градостроительные модели, позволяющие оптимизировать микроклимат в селитебных образованиях [24].

Значительным временным успехом городского планирования стало включение гигиенических рекомендаций непосредственно в строительные нормы и правила. Так, в разработке СНиП 07.01.89. «Градостроительство. Планировка зданий и застройка городских и сельских поселений» принимала участие ведущий специалист в области гигиены окружающей среды д-р мед. наук, профессор Т.Е. Бобкова. Она была соавтором в подготовке важных разделов этого документа: охрана окружающей среды, жилые территории, нормы расчета стоянок автомобилей для объектов различного назначения. В этом документе приведены нормативные показатели плотности застройки территориальных зон: районов и микрорайонов, но они уже достаточно давно не соблюдаются [25]. Комфортности городской среды не способствует и сокращение санитарных разрывов от мест проживания людей, детских учреждений до автостоянок, так как отменено требование СП 42.13330.2016 «Градостроительство. Планировка и застройка городских и сельских поселений. Актуализированная редакция», ограничивающих плотность застройки требованием, что расстояние от автостоянок до жилых зданий должно быть не менее 10–30 м.

К сожалению, в России отсутствует юридическое понятие уплотнительной застройки и ее нормативное регулирование. В Градостроительных кодексах РФ, Москвы, на уровне регионального законодательства не определено это понятие и отсутствуют современные гигиенические рекомендации по оценке плотности населения с позиции сохранения городского здоровья. Более того, в планировании рассматривается проблематика уплотнительной застройки только с позиции эффективного развития города, хотя признаются социальные риски при такой застройке [26], сокращаются санитарные разрывы автостоянок от жилых зданий, школ и детских садов, предлагается открыть площадки детских садов для общего пользования [26]. Эти проблемы актуальны и за рубежом, даже в таких экологически ориентированных странах, как Швеция, где при массивном новом строительстве может нарушаться зеленая инфраструктура [27].

В зарубежных мегаполисах предусмотрены некоторые ограничения строительства зданий, которые

могут нарушить санитарные условия среды обитания. Например, для Москвы с ее новыми небоскребами был бы весьма интересен опыт мэрии Нью-Йорка, установившей положение, согласно которому при строительстве нового здания выше на 15 м рядом стоящих домов необходим расчет траектории падения от него тени в течение года; различные ограничения для таких многоэтажных зданий также приняты в Канаде, Великобритании и других странах [28].

Точечная застройка в российских городах привела к многочисленным жалобам населения малоэтажных домов при близком строительстве высотных зданий на недостаточность инсоляции и естественного освещения, и суды запрашивают экспертизу по этим вопросам [29], принимаются судебные решения о недостаточной инсоляции из-за строительства нового многоэтажного здания. Весьма симптоматична позиция главного архитектора Москвы С. Кузнецова о том, что норматив по инсоляции – архаичный документ, возникший во время высокой пораженности населения туберкулезом и мешающий «качественно развивать архитектуру».

Проблема инсоляции городских пространств для российских городов в настоящее время чрезвычайно актуальна, нормативы по инсоляции приняты в Германии, Италии, Нидерландах, Швеции, Франции и других странах [30], и при должном солнечном освещении в результате его бактерицидного действия происходит улучшение качества жилых помещений по микробиологическим показателям: оно препятствует развитию патогенной микрофлоры. Помимо данного известного оздоровительного эффекта ультрафиолетовой инсоляции по улучшению иммунного и психофизиологического статуса, состоянию обмена веществ, повышению гемоглобина, заживлению ран и других показателей здоровья, исследования последних лет свидетельствуют, что недостаток инсоляции может быть одним из факторов риска развития инсульта [31].

Впервые санитарные нормы инсоляции были установлены Минздравом в 1963 г.: 3 ч в сутки на основе результатов исследований ее бактерицидного эффекта, т.е. обеспечения бактериологического благополучия жилых и общественных помещений. Через 40 лет, т.е. в 2002 г., время инсоляции было снижено до 2 ч, и есть основание полагать, что причиной стали интересы застройщиков. В советское время понятия стоимости земель не было, но переход к рыночным отношениям привел к резкому росту стоимости земли в городах, особенно в их центре и местах с инженерными коммуникациями. Строительный бизнес крайне заинтересован в максимально плотной застройке городских территорий и, по видимому, влияет на пересмотр существующих нормативных документов, в том числе и по инсоляции. В 2017 г. нормы вновь изменились не в пользу здоровья граждан: сократился период инсоляции еще на 0,5 ч. Эти новые нормативы позволяют значительно увеличить высоту строящихся зданий и

уменьшить число часов, во время которых солнце поступает в квартиры близрасположенных зданий, особенно на нижние этажи в плотной застройке. Ранее санитарными нормами был регламентирован период инсоляции жилых помещений с 22 марта по 22 сентября. Теперь период инсоляции уменьшился на месяц весной и на месяц осенью, т.е. потеряна инсоляция низким весенним и осенним солнцем. В Москве стало возможным строительство более высоких зданий, затемняющих окна близрасположенных зданий [32]. При использовании этого норматива повышение высоты нового близрасположенного здания на 5–6 этажей в городах центра европейской части России уменьшит число солнечных часов в помещениях, особенно при ориентации окон на северо-восток и северо-запад, то есть солнечного света в квартирах москвичей будет меньше, чем у жителей региона [33]. Также возможны проблемы с инсоляцией в комнатах с южной ориентацией, имеющих глубокие лоджии [31]. Исследования бактерицидного эффекта инсоляции в одном из районов Москвы показали малую ее эффективность при северной ориентации окон жилых помещений [34]. По мнению экспертов Росбизнесконсалтинг (РБК), реальный коэффициент уплотнения городской застройки в локусах высотных зданий достигает 2,18 и является реальной угрозой комфортной среде [35]. В некоторых зарубежных нормативах по инсоляции указаны показатели для зимнего времени, составляющие в Германии 4 ч в день с 21 марта по 21 сентября, в северной Швеции более – 5 ч, но в российских нормативах они отсутствуют, несмотря на необходимость инсоляции именно в это время года [30]. Изменение норм инсоляции и повышение этажности зданий, уплотнение жилой застройки могут привести к затенению жилых помещений, уменьшению в них часов прямого солнечного света и к увеличению электропотребления, в то время как в России уже девять лет реализуется стратегия энергосбережения.

Оценка положительного действия солнечной радиации только на основе бактерицидного эффекта в условиях мегаполисов с плотной и сверхплотной застройкой представляется недостаточной без учета психофизиологических последствий для горожан. Следует также учитывать, что инсоляция в городах в значительной степени зависит от особенностей рельефа, особенно в условиях возрастающей плотности застройки, так как Европейская часть России расположена в условиях вертикального членения территорий [36]. Этим автором предложено оценивать влияние рельефа на условия инсоляции по показателю отклонения ее максимальной допустимой плотности на рельефе от максимальной плотности на плоской поверхности.

Вторая проблема недостатка инсоляции связана с малой доступностью зеленых пространств в плотной городской застройке. Наличие в Москве таких больших зеленых массивов, как «Лосиный остров», очень важно с общеэкологических пози-

ций, но явно недостаточно для улучшения мобильности и здоровья москвичей. Европейский центр ВОЗ рекомендует размещение открытых зеленых пространств на расстоянии 20-минутной пешеходной доступности от жилых кварталов. Даже на таких небольших территориях горожанин может получить определенное количество ультрафиолета, столь дефицитного в условиях северной страны, и восполнить содержание витамина (точнее прогормона) D. В последние годы значительно возросло понимание значения этого вещества для здоровья человека, что объясняется той ролью, которую он играет в профилактике различных хронических неинфекционных заболеваний, причем не только метаболических расстройств, что было изучено достаточно давно, но и онкологических, сердечно-сосудистых и др. заболеваний. Однако, в отличие от всех других витаминов, витамин D не является собственно витамином в классическом смысле этого термина в связи с тем, что он биологически не активен, за счет двухступенчатой метаболизации в организме он превращается в биологически активную гормональную форму, используя геномные и негеномные механизмы, оказывает многообразные биологические эффекты, реализуемые за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов, а также на плазматических клеточных мембранах. В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как истинный стероидный гормон, в связи с чем и получил название «D-гормон» [37]. При пониженном уровне D-гормона повышается риск развития ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа и ряда других заболеваний. Среди населения, проживающего в районах севернее 35°, т.е. практически на всей территории страны, отмечается недостаток этого витамина. Последствия дефицита D – развитие остеопороза и остеопатии подтверждаются исследованиями его содержания в крови жителей Северо-Западного региона, где дефицит D-гормона отмечен у 50 % беременных, при таком состоянии статистически достоверно возрастают тревожность и депрессия ( $r = -0,11$ ;  $p = 0,03$ ) [38]. У мужчин дефицит этого гормона – фактор риска развития хронического простатита, гиперплазии предстательной железы и других андрологических нарушений [39]. Отдельная проблема – дефицит D-гормона, наблюдаемый у 13 % европейских детей. Такое состояние приводит к нарушению минерализации костей, развитию рахита, бронхиальной астмы, сахарного диабета и многих других заболеваний [40].

**Выводы.** Создание комфортной городской среды до настоящего времени не стало основной целью российских урбанистов, архитекторов и других специалистов в области планирования городских территорий. Существует диктат застройщиков, особенно в центре городов, применяется точечная застройка высотных зданий, затемняющих близрасположенные здания, происходит постепенное ос-

лабление ограничений таких показателей, как инсоляция, плотность застройки, до 1/3 сократилось число ГОСТ и других нормативных документов в сфере строительства. В российские нормативные документы по планированию территорий до сих пор не включены рекомендации ВОЗ по пешеходной доступности открытых зеленых пространств, в крупных городах постоянно повышается плотность населения. В российских индикаторах рейтинга устойчивого развития городов [41] отсутствует такой важнейший индикатор, входящий в Цель устойчивого развития № 11 «Обеспечение открытости, безопасности, жизнестойкости и экологической устойчивости городов и населенных пунктов», как среднегодовые концентрации мелкодисперсных взвешенных частиц в атмосферном воздухе. Вместо него, отражающего качество городского воздуха, включены такие устаревшие показатели 70-х гг., как «удельные выбросы загрязняющих веществ от стационарных источников и от автомобильного транспорта на 1 км<sup>2</sup> площади». Для оценки рисков здоровью от автотранспорта необходимо применять расчетные концентрации загрязняющих веществ от транспортных потоков, а не этот малоинформативный показатель. С 2019 г. экологическую ситуацию в городах оценивает Аналитическое рейтинговое кредитное агентство (АКРА), разработавшее новый комплексный индикатор состояния окружающей среды в регионе, включающий показатели выбросов вредных веществ, сбросов загрязненных сточных вод, отходов производства и потребления и др., рассчитанные на единицу валового регионального продукта (ВРП), а также затраты на охрану окружающей среды на единицу расходов бюджета, но эти показатели не отражают качество городской среды. Зарубежные оценки свидетельствуют о низкой комфортности городской среды в российских городах. По оценке журнала *The Economist*, в этот рейтинг из российских городов вошла только Москва – 68-е место (на 58-м месте расположился Нью-Йорк, Лондон занял 48-е место, Берлин – 21-е и первое место – Вена). Эксперты из бизнес-школы IESE в рейтинге 174 городов мира по устойчивости Москву разместили на 87-м месте, Санкт-Петербург – на 124-м и Новосибирск – на 159-м. Лидеры комфортности городской среды – Лондон, Нью-Йорк, Париж, Токио и Рейкьявик [42].

Если обратиться к модным в настоящее время концепциям «умный город», «здоровый город», то в публикациях о них отсутствует гигиеническая оценка территорий, что значительно искажает «светлый» образ такого города. Это видно на примере Волгограда как «умного» города [43]. Архитекторами здоровье населения рассматривается только через

призму оказания медицинской помощи, строительства медицинских центров, а озеленение – в связи с объемом зеленых пространств, численностью деревьев. Постулируется, что «плотность города прямо пропорциональна темпам его развития и обратно пропорциональна комфорту проживания, которое влияет на привлекательность города» [44], но российские города еще не достигли гигантских масштабов азиатских мегаполисов, и есть реальные возможности достичь должного комфорта городской среды. Даже в некоторых городах с наиболее высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха и смертности происходит определенный прогресс, и разрабатываются мероприятия по снижению рисков здоровью за счет снижения выбросов наиболее приоритетных загрязняющих веществ [45].

Данная статья подготовлена летом 2021 г., когда исследователи различных профессий – эпидемиологи, географы, экономисты, физики и другие специалисты – пытаются определить факторы риска городской среды, способствующие распространению COVID-19. В обзоре зарубежных работ показаны зависимости между уровнем загрязнения атмосферного воздуха и смертностью населения от этого заболевания [46]. По другому показателю качества городской среды – плотности населения – связь с заболеваемостью не столь очевидна [47]. Важно, что в этих работах среди других факторов риска также изучались такие переменные, как степень урбанизации, социально-экономический статус, доступность общественного транспорта, качество атмосферного воздуха, строгость карантина и др. В городских условиях во время эпидемии различными факторами формируются два основных процесса, один из которых приводит к улучшению эпидемиологической обстановки за счет лучшей доступности и квалифицированности медицинской помощи, другой – к ее ухудшению при высокой плотности населения, большей частоте поездок. По мере накопления новых данных о заболеваемости и смертности от COVID-19 городского населения будут изучены и уточнены связи и с другими факторами риска городского пространства, что позволит разработать новые профилактические меры по защите здоровья горожан, по иному оценить точечную плотную застройку в центрах российских городов, значимость качества атмосферного воздуха и важность зеленых пространств.

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

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

### Список литературы

1. Ревич Б.А., Харьковская Т.Л., Кваша Е.А. Некоторые показатели здоровья жителей городов Федерального проекта «Чистый воздух» // *Анализ риска здоровью*. – 2020. – № 2. – С. 16–27. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.02
2. Urban green space interventions and health: A review of impacts and effectiveness. Full report (2017) // WHO, Regional Office for Europe. – 2017. – 57 p.

3. Mitigating stress and supporting health in deprived urban communities: The importance of green space and the social environment / W.C. Tompson, P. Aspinall, J. Roe, L. Robertson, D. Miller // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2016. – Vol. 13, № 4. – P. 440. DOI: 10.3390/ijerph13040440
4. Residential green space in childhood is associated with lower risk of psychiatric disorders from adolescence into adulthood / K. Engemann, K.B. Pedersen, L. Arge, C. Tsirogiannis, P.B. Mortensen, J.-C. Svenning // *PNAS*. – 2019. – Vol. 116, № 11. – P. 5188–5193. DOI: 10.1073/pnas.1807504116
5. Mitchell R., Popham F. Effect of exposure to natural environment on health inequalities: an observational population study // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372, № 9650. – P. 1655–1660. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61689-X
6. A cohort study relating urban green space with mortality in Ontario, Canada / P.J. Villeneuve, M. Jerrett, J. Su, R.T. Burnett, H. Chen, A.J. Wheeler, M.S. Goldberg // *Environ. Res.* – 2012. – Vol. 115. – P. 51–58. DOI: 10.1016/j.envres.2012.03.003
7. Green space and mortality following ischemic stroke / E.H. Wilker, C.D. Wu, E. Mcneely, E. Mostofsky, J. Spengler, G.A. Wellenius, M.A. Mittleman // *Environ. Res.* – 2014. – Vol. 133. – P. 42–48. DOI: 10.1016/j.envres.2014.05.005
8. The physiological effects of Shinrin-yoku (taking in the forest atmosphere or forest bathing): evidence from field experiments in 24 forests across Japan / B.J. Park, Y. Tsunetsugu, T. Kasetani, T. Kagawa, Y. Miyazaki // *Environ. Health Prev. Med.* – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 18–26. DOI: 10.1007/s12199-009-0086-9
9. Effect of forest bathing on physiological and psychological responses in young Japanese male subjects / J. Lee, B.J. Park, Y. Tsunetsugu, T. Ohira, T. Kagawa, Y. Miyazaki // *Public Health*. – 2011. – Vol. 125, № 2. – P. 93–100. DOI: 10.1016/j.puhe.2010.09.005
10. Song C., Ikei H., Miyazaki Y. Physiological effects of nature therapy: A review of the research in Japan // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2016. – Vol. 13, № 8. – P. 781. DOI: 10.3390/ijerph13080781
11. Contribution of public parks to physical activity / D. Cohen, A. Sehgal, S. Williamson, D. Golinelli, N. Lurie, T.L. McKenzie // *Am. J. Public Health*. – 2007. – Vol. 97, № 3. – P. 509–514. DOI: 10.2105/AJPH.2005.072447
12. Parks and physical activity: why are some parks used more than others? / D.A. Cohen, T. Marsh, S. Williamson, K.P. Derosé, H. Martinez, C. Setodji, T.L. McKenzie // *Prev. Med.* – 2010. – Vol. 50, suppl. 1. – P. S9–12. DOI: 10.1016/j.ypmed.2009.08.020
13. Morbidity is related to a green living environment / J. Maas, R.A. Verheij, S. de Vries, P. Spreeuwenberg, F.G. Schellevis, P.P. Groenewegen // *J. Epidemiol. Community Health*. – 2009. – Vol. 63, № 12. – P. 967–973. DOI: 10.1136/jech.2008.079038
14. Associations between physical activity and characteristics of urban green space / J. Schipperijn, P. Bentsen, J. Troelsen, M. Toftager, U.K. Stigsdotter // *Urban Forestry & Urban Greening*. – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 109–116. DOI: 10.1016/j.ufug.2012.12.002
15. Ellaway A., Macintyre S., Bonnefoy X. Graffiti, greenery, and obesity in adults: secondary analysis of European cross sectional survey // *BMJ*. – 2005. – Vol. 331, № 7517. – P. 611–612. DOI: 10.1136/bmj.38575.664549.F7
16. Mingling, observing, and lingering: Everyday public spaces and their implications for well-being and social relations / V. Cattella, N. Dines, W. Gesler, S. Curtis // *Health Place*. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 544–561. DOI: 10.1016/j.healthplace.2007.10.007
17. Astell-Burt T., Mitchell R., Hartig T. The association between green space and mental health varies across the life course. A longitudinal study // *J. Epidemiol. Community Health*. – 2014. – Vol. 68, № 6. – P. 578–583. DOI: 10.1136/jech-2013-203767
18. Dzhambov A.M., Dimitrova D.D., Dimitrakova E.D. Association between residential greenness and birth weight: Systematic review and meta-analysis // *Urban Forestry & Urban Greening*. – 2014. – Vol. 13, № 4. – P. 621–629. DOI: 10.1016/j.ufug.2014.09.004
19. Burden of disease from environmental noise: quantification of healthy life years lost in Europe. – Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe, 2011. – 106 p.
20. Yang C.Y., Bao Z.Y., Zhu Z.J. An assessment of psychological noise reduction by landscape plants // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 1032–1048. DOI: 10.3390/ijerph804103
21. Терентьев Н.Е., Ревич Б.А. Зеленая среда мегаполисов как фактор сбережения здоровья // *Проблемы теории и практики управления*. – 2018. – № 9. – С. 43–53.
22. Cities and Climate Change // OECD Publishing. – 2010. – 278 p.
23. Urban greening to cool towns and cities: A systematic review of the empirical evidence / D.E. Bowler, L. Buyung-Ali, T.M. Knight, A.S. Pullin // *Landscape and Urban Planning*. – 2010. – Vol. 97, № 3. – P. 147–155. DOI: 10.1016/j.landurbplan.2010.05.006
24. Дроботов В.И., Шагива Е.В. Формирование градостроительных комплексов в условиях неблагоприятного климата // *Вестник Волгоградского государственного архитектурно-строительного университета. Серия: Строительство и архитектура*. – 2018. – Т. 71, № 52. – С. 166–173.
25. Чепчугов М.А. Уплотнительная застройка как форма эффективного (качественного) развития города // *Ноэма (Архитектура, Урбанистика, Искусство)*. – 2019. – Т. 3, № S3. – С. 44–50.
26. Архитектура в условиях современной экологии / Н. Дубынин, Т. Бобкова, В. Дубынин, А. Панова // *Проект Байкал*. – 2019. – Т. 16, № 60. – С. 123–127. DOI: 10.7480/projectbaikal.60.1484
27. Берг П.Г., Эрикссон Ф., Эрикссон Т. Парадокс уплотнительной застройки: уменьшение зеленых пространств с ростом их востребованности // *Формирование комфортной городской среды. Водные ландшафты в эпоху урбанизации: сборник трудов международной конференции / под ред. М.Е. Игнатьевой, И.А. Мельничук, А.Б. Бубновой*. – СПб.: Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет им. С.М. Кирова, 2019. – С. 49–50.
28. Акимов М.И., Чечулина А.С. Уплотненная застройка крупных городов: зарубежный и отечественный опыт // *Известия вузов. Строительство*. – 2015. – Т. 678, № 6. – С. 55–62.
29. Тимофеева С.С., Кустов О.М. Инсоляция как фактор судебных разбирательств // *Вестник ИРГТУ*. – 2015. – Т. 99, № 4. – С. 105–110.
30. Шмаров И.А., Земцов В.А., Коркина Е.В. Инсоляция: практика нормирования и расчета // *Жилищное строительство*. – 2016. – № 7. – С. 48–53.
31. Short and Long-Term Sunlight Radiation and Smoke Incidence / S.T. Kent, L.A. McClure, S.E. Judd, V.J. Howard, W.L. Crosson, M.Z. Al-Hamdan, V.G. Wadley, F. Peace, E.K. Kabagambe // *Ann. Neurol.* – 2013. – Vol. 73, № 1. – P. 32–37. DOI: 10.1002/ana.23737
32. Данилов П.Б., Бенуж А.А. Эволюция требований инсоляции жилых объектов недвижимости в городе Москве // *Недвижимость: экономика, управление*. – 2019. – № 2. – С. 42–44.
33. Грабовый П.Г., Манухина Л.А. Национальная стратегия внедрения энергоресурсов и экологически безопасных (зеленых) технологий и производств в строительстве и ЖКХ // *Недвижимость: экономика, управление*. – 2014. – № 1–2. – С. 6–8.
34. Фокин С.Г., Бобкова Т.Е., Шишова М.С. Оценка гигиенических принципов нормирования инсоляции в условиях крупного города на примере Москвы // *Гигиена и санитария*. – 2003. – № 2. – С. 9–11.
35. Андреева П.Н. Право на инсоляцию и программа реновации в городе Москве // *Правовая политика и правовая жизнь*. – 2018. – № 1. – С. 42–48.
36. Харченко С.В. Рельеф как фактор инсоляции на городских территориях // *Вестник Московского университета. Серия 5: География*. – 2013. – № 4. – С. 30–35.
37. Шварц Г.Я. Ренессанс витамина D: молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические аспекты // *Медицинский совет*. – 2015. – № 18. – С. 102–110. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-18-102-103

38. Уровень обеспеченности витамином D у жителей Северо-Западного региона РФ и значение дефицита витамина D для здоровья / Т.Л. Каронова, Е.П. Михеева, И.Л. Никитина, О. Беляева, А.М. Тодиева, П.В. Попова, А.Т. Андреева, П.Ю. Глоба, И.С. Белецкая [и др.] // Остеопороз и остеопатия. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 45–46.
39. Витамин D как новый стероидный гормон и его значение для мужского здоровья / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Д.А. Гусак, Л.О. Ворслов, Ю.А. Тишова, Е.А. Греков, А.М. Фомин // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 27. – С. 38–47.
40. Роль витамина D в формировании здоровья детей дошкольного возраста / И.Н. Захарова, С.В. Долбня, В.А. Курьянинова, Л.Я. Климов, Ш.О. Кипкеев, А.Н. Цуцаева, А.В. Ягупова, Е.А. Енина [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 1. – С. 37–48.
41. Рейтинг устойчивого развития городов России 2020: брошюра [Электронный ресурс] // SGM. – 2020. – Выпуск № 8. – URL: <https://www.agencysgm.com/projects/%D0%91%D1%80%D0%BE%D1%88%D1%8E%D1%80%D0%B02019.pdf> (дата обращения: 20.04.2021)
42. IESE Cities in Motion Index 2020 [Электронный ресурс] // IESE Business School University of Navarra. – 2020. – URL: <https://media.iese.edu/research/pdfs/ST-0542-E.pdf> (дата обращения: 20.04.2021).
43. Максимчук О.В., Баулина О.А., Ключин В.В. «Умное» проживание как один из аспектов формирования «умного города» // Социология города. – 2017. – № 1. – С. 61–77.
44. Башкаев Т. Вектор развития – эффективность [Электронный ресурс] // Московский центр урбанистики. – 2020. – URL: <https://urbanru.ru/almanahs/vektor-razvitiya-effektivnost-timur-bashkaev/> (дата обращения: 09.04.2021).
45. Зайцева Н.В., Май И.В. Основные итоги, перспективы применения и совершенствования оценки риска здоровью населения сибирских городов – участников проекта «Чистый воздух» (Братск, Норильск, Красноярск, Чита) // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 5. – С. 519–527. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-5-519-527
46. Ревич Б.А., Шапошников Д.А. Пандемия COVID-19: новые знания о влиянии качества воздуха на распространение коронавирусной инфекции в городах // Проблемы прогнозирования. – 2021. – Т. 187, № 4. – С. 28–37. DOI: 10.47711/0868-6351-187-28-37
47. Teller J. Urban density and COVID-19: towards an adaptive approach // Buildings and Cities. – 2021. – Vol. 2, № 1. – P. 150–165. DOI: 10.5334/bc.89

Ревич Б.А. Планирование городских территорий и здоровье населения: аналитический обзор // Анализ риска здоровья. – 2022. – № 1. – С. 157–169. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.17

UDC 613.1; 721.01

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.17.eng



Review

## URBAN PLANNING AND PUBLIC HEALTH: ANALYTICAL REVIEW

**B.A. Revich**

Institute of Economic Forecasting, 47 Nakhimovsky prospect, Moscow, 117418, Russian Federation

*This review focuses on certain challenges related to hygienic assessment of urban planning. Studies by Soviet (and later Russian) hygienists that have been accomplished since 1970ties have brought about optimal solutions for planning urban districts, climatic peculiarities taken into account. Specific hygienic standards have been developed with respect to insolation, building density, minimum safe distances from housing to parking areas, recommendations on creating green spaces along the busiest motorways as well as some other parameters that are now a part of regulatory documents on construction. A comfortable urban environment can hardly be created in Russian cities without adherence to hygienic standards regarding ambient air quality, noise levels, insolation, creating easily available open green spaces. All this should be implemented without any limitations on building density, especially in downtowns areas. Hygienic standards stipulate transition from fossil fuels to more environmentally friendly ones in cities located in Siberia and the Far East. There are also other multiple indicators of urban environment quality that shouldn't be neglected. The review also considers how important insolation is for health of urban citizens, especially bearing in mind the latest data on significance of vitamin D for prevention of osteoporosis. A great attention is paid to positive effects produced by open green spaces on population health including mental health, higher levels of physical activity, better social interactions and mutual trust, and reduced social isolation. All these aspects are becoming truly vital after the COVID-19 pandemic. Green spaces are also important since they help mitigate certain negative consequences of living in an aggressive urban environment.*

**Key words:** public health, COVID-19, urban planning, building density, ambient air, noise, insolation, green spaces, vitamin D.

© Revich B.A., 2022

**Boris A. Revich** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher and Head of Laboratory for Environment Quality Prediction and Population Health (e-mail: [brevich@yandex.ru](mailto:brevich@yandex.ru); tel.: +7 (499) 129-18-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7528-6643>).

## Reference

1. Revich B.A., Kharkova T.L., Kvasha E.A. Selected health parameters of people living in cities included into «Clean air» federal project. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 16–27. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.02.eng
2. Urban green space interventions and health: A review of impacts and effectiveness. Full report (2017). *WHO, Regional Office for Europe*, 2017, 57 p.
3. Thompson W.C., Aspinalli P., Roe J., Robertson L., Miller D. Mitigating stress and supporting health in deprived urban communities: The importance of green space and the social environment. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2016, vol. 13, no. 4, pp. 440. DOI: 10.3390/ijerph13040440
4. Engemann K., Pedersen K.B., Arge L., Tsirogiannis C., Mortensen P.B., Svenning J.-C. Residential green space in childhood is associated with lower risk of psychiatric disorders from adolescence into adulthood. *PNAS*, 2019, vol. 116, no. 11, pp. 5188–5193. DOI: 10.1073/pnas.1807504116
5. Mitchell R., Popham F. Effect of exposure to natural environment on health inequalities: an observational population study. *Lancet*, 2008, vol. 372, no. 9650, pp. 1655–1660. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61689-X
6. Villeneuve P.J., Jerrett M., Su J., Burnett R.T., Chen H., Wheeler A.J., Goldberg M.S. A cohort study relating urban green space with mortality in Ontario, Canada. *Environ. Res.*, 2012, vol. 115, pp. 51–58. DOI: 10.1016/j.envres.2012.03.003
7. Wilker E.H., Wu C.D., Mcneely E., Mostofsky E., Spengler J., Wellenius G.A., Mittleman M.A. Green space and mortality following ischemic stroke. *Environ. Res.*, 2014, vol. 133, pp. 42–48. DOI: 10.1016/j.envres.2014.05.005
8. Park B.J., Tsunetsugu Y., Kasetani T., Kagawa T., Miyazaki Y. The physiological effects of Shinrin-yoku (taking in the forest atmosphere or forest bathing): evidence from field experiments in 24 forests across Japan. *Environ. Health Prev. Med.*, 2010, vol. 15, no. 1, pp. 18–26. DOI: 10.1007/s12199-009-0086-9
9. Lee J., Park B.J., Tsunetsugu Y., Ohira T., Kagawa T., Miyazaki Y. Effect of forest bathing on physiological and psychological responses in young Japanese male subjects. *Public Health*, 2011, vol. 125, no. 2, pp. 93–100. DOI: 10.1016/j.puhe.2010.09.005
10. Song C., Ikei H., Miyazaki Y. Physiological effects of nature therapy: A review of the research in Japan. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2016, vol. 13, no. 8, pp. 781. DOI: 10.3390/ijerph13080781
11. Cohen D., Sehgal A., Williamson S., Golinelli D., Lurie N., McKenzie T.L. Contribution of public parks to physical activity. *Am. J. Public Health*, 2007, vol. 97, no. 3, pp. 509–514. DOI: 10.2105/AJPH.2005.072447
12. Cohen D.A., Marsh T., Williamson S., Deroose K.P., Martinez H., Setodji C., McKenzie T.L. Parks and physical activity: why are some parks used more than others? *Prev. Med.*, 2010, vol. 50, suppl. 1, pp. S9–12. DOI: 10.1016/j.ypmed.2009.08.020
13. Maas J., Verheij R.A., de Vries S., Spreeuwenberg P., Schellevis F.G., Groenewegen P.P. Morbidity is related to a green living environment. *J. Epidemiol. Community Health*, 2009, vol. 63, no. 12, pp. 967–973. DOI: 10.1136/jech.2008.079038
14. Schipperijn J., Bentsen P., Troelsen J., Toftager M., Stigsdotter U.K. Associations between physical activity and characteristics of urban green space. *Urban For. Urban Green.*, 2013, vol. 12, no. 1, pp. 109–116. DOI: 10.1016/j.ufug.2012.12.002
15. Ellaway A., Macintyre S., Bonnefoy X. Graffiti, greenery, and obesity in adults: secondary analysis of European cross sectional survey. *BMJ*, 2005, vol. 331, no. 7517, pp. 611–612. DOI: 10.1136/bmj.38575.664549.F7
16. Cattella V., Dines N., Gesler W., Curtis S. Mingling, observing, and lingering: Everyday public spaces and their implications for well-being and social relations. *Health Place*, 2008, vol. 14, no. 3, pp. 544–561. DOI: 10.1016/j.healthplace.2007.10.007
17. Astell-Burt T., Mitchell R., Hartig T. The association between green space and mental health varies across the life course. A longitudinal study. *J. Epidemiol. Community Health*, 2014, vol. 68, no. 6, pp. 578–583. DOI: 10.1136/jech-2013-203767
18. Dzhambov A.M., Dimitrova D.D., Dimitrakova E.D. Association between residential greenness and birth weight: Systematic review and meta-analysis. *Urban For. Urban Green.*, 2014, vol. 13, no. 4, pp. 621–629. DOI: 10.1016/j.ufug.2014.09.004
19. Burden of disease from environmental noise: quantification of healthy life years lost in Europe. Copenhagen, WHO, Regional Office for Europe, 2011, 106 p.
20. Yang C.Y., Bao Z.Y., Zhu Z.J. An assessment of psychological noise reduction by landscape plants. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2011, vol. 8, no. 4, pp. 1032–1048. DOI: 10.3390/ijerph804103
21. Terentiev N.E., Revich B.A. Green environment in megacities as health saving factor. *Problemy teorii i praktiki upravleniya*, 2018, no. 9, pp. 43–53 (in Russian).
22. Cities and Climate Change. OECD Publ., 2010, 278 p.
23. Bowler D.E., Buyung-Ali L., Knight T.M., Pullin A.S. Urban greening to cool towns and cities: A systematic review of the empirical evidence. *Landscape and Urban Planning*, 2010, vol. 97, no. 3, pp. 147–155. DOI: 10.1016/j.landurbplan.2010.05.006
24. Drobotov V.I., Shagieva E.V. Formation of town-planning entities in adverse climatic conditions. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo arkhitekturno-stroitel'nogo universiteta. Seriya: Stroitel'stvo i arkhitektura*, 2018, vol. 71, no. 52, pp. 166–173 (in Russian).
25. Chepchugov M.A. Sealing development as a form of effective (qualitative) city development. *Noema (Arkhitektura, Urbanistika, Iskusstvo)*, 2019, vol. 3, no. S3, pp. 44–50 (in Russian).
26. Dubynin N., Bobkova T., Dubynin V., Panova A. Architecture in the context of contemporary ecology. *Proekt Baikal*, 2019, vol. 16, no. 60, pp. 123–127. DOI: 10.7480/projectbaikal.60.1484 (in Russian).
27. Berg P.G., Eriksson F., Eriksson T. Paradoks uplotnitel'noi zastroiki: umen'shenie zelenykh prostranstv s rostom ikh vostrebovannosti [The paradox of compact building: a decrease in green spaces with an increasing demand for them]. *Formirovanie komfortnoi gorodskoi sredy. Vodnye landshafty v epokhu urbanizatsii: sbornik trudov mezhdunarodnoi konferentsii*. In: M.E. Ignat'eva, I.A. Mel'nichuk, A.B. Bubnova eds. St. Petersburg, Saint Petersburg State Forest Technical University Publ., 2019, pp. 49–50 (in Russian).
28. Akimova M.I., Chechulina A.S. Infill development of large cities: internal and external. *Izvestiya vuzov. Stroitel'stvo*, 2015, vol. 678, no. 6, pp. 55–62 (in Russian).
29. Timofeeva S.S., Kustov O.M. Insolation as a factor of litigation. *Vestnik IrGTU*, 2015, vol. 99, no. 4, pp. 105–110 (in Russian).

30. Shmarov I.A., Zemtsov V.A., Korkina E.V. Insolyatsiya: praktika normirovaniya i rascheta [Insolation: practice of regulation and calculation]. *Zhilishchnoe stroitel'stvo*, 2016, no. 7, pp. 48–53 (in Russian).
31. Kent S.T., McClure L.A., Judd S.E., Howard V.J., Crosson W.L., Al-Hamdan M.Z., Wadley V.G., Peace F., Kaba-gambe E.K. Short and Long-Term Sunlight Radiation and Smoke Incidence. *Ann. Neurol.*, 2013, vol. 73, no. 1, pp. 32–37. DOI: 10.1002/ana.23737
32. Danilov P.B., Benuzh A.A. Evolution of insolation requirements for residential real estate in Moscow. *Nedvizhimost': ekonomika, upravlenie*, 2019, no. 2, pp. 42–44 (in Russian).
33. Grabovyy P.G., Manukhina L.A., National strategy of introduction of energy resources and ecologically safe (green) technologies and productions in construction and housing and communal services. *Nedvizhimost': ekonomika, upravlenie*, 2014, no. 1–2, pp. 6–8 (in Russian).
34. Fokin S.G., Bobkova T.E., Shishova M.S. Assessment of hygienic principles in the standardization of insolation under the conditions of a city in case of Moscow. *Gigiena i sanitariya*, 2003, no. 2, pp. 9–11 (in Russian).
35. Andreeva P.N. The insolation rights and renovation programme in Moscow. *Pravovaya politika i pravovaya zhizn'*, 2018, no. 1, pp. 42–48 (in Russian).
36. Kharchenko S.V. Relief as a factor of solar exposure in urban areas. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 5: Geografiya*, 2013, no. 4, pp. 30–35 (in Russian).
37. Schwarz G.Ya. Renaissance of Vitamin D: molecular biological, physiological and pharmacological aspects. *Meditsinskiy sovet*, 2015, no. 18, pp. 102–103. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-18-102-103 (in Russian).
38. Karonova T.L., Mikheeva E.P., Nikitina I.L., Belyaeva O., Todieva A.M., Popova P.V., Andreeva A.T., Globa P.Yu., Beletskaya I.S. [et al.]. Uroven' obespechennosti vitaminom D u zhitelei Severo-Zapadnogo regiona RF i znachenie defitsita vitamina D dlya zdorov'ya [The level of vitamin D supply in residents of the North-Western region in the Russian Federation and the importance of vitamin D deficiency for health]. *Osteoporoz i osteopatiya*, 2016, vol. 19, no. 2, pp. 45–46 (in Russian).
39. Kalinichenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Gusakova D.A., Vorslov L.O., Tishova Yu.A., Grekov E.A., Fomin A.M. Vitamin D as a novel steroid hormone and its role for men's health. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2015, no. 27, pp. 38–47 (in Russian).
40. Zakharova I.N., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A., Klimov L.Y., Kipkeev S.O., Tsutsaeva A.N., Yagupova A.V., Enina E.A. [et al.]. Role of vitamin D in pre-school children's health. *Meditsinskii sovet*, 2021, no. 1, pp. 37–49. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-37-48 (in Russian).
41. Reiting ustoichivogo razvitiya gorodov Rossii 2020 [Rating of sustainable development of cities in Russia 2020]. *SGM*, 2020, no. 8. Available at: <https://www.agencysgm.com/projects/%D0%91%D1%80%D0%BE%D1%88%D1%8E%D1%80%D0%B02019.pdf> (20.04.2021) (in Russian).
42. IESE Cities in Motion Index 2020. IESE Business School University of Navarra, 2020. Available at: <https://media.iese.edu/research/pdfs/ST-0542-E.pdf> (20.04.2021).
43. Maksimchuk O.V., Baulina O.A., Klyushin V.V. "Smart" living as one of the aspects of the formation of a "smart" city. *Sotsiologiya goroda*, 2017, no. 1, pp. 61–77 (in Russian).
44. Bashkaev T. Vektor razvitiya – effektivnost' [The vector of development is efficiency]. *Moskovskii tsentr urbanistiki*, 2020. Available at: <https://urbanru.ru/almanahs/vektor-razvitiya-effektivnost-timur-bashkaev/> (09.04.2021) (in Russian).
45. Zaitseva N.V., May I.V. Main results, prospects of application and improvement of the health risk assessment of the population of Siberian cities – participants of the "Clean air" project (Bratsk, Norilsk, Krasnoyarsk, Chita). *Gigiena i sanitariya*, 2021, vol. 100, no. 5, pp. 519–527. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-5-519-527 (in Russian).
46. Revich B.A., Shaposnikov D.A. The COVID-19 pandemic: New knowledge on the impact of air quality of the spread of coronavirus infection in cities. *Stud. Russ. Econ. Dev.*, 2021, vol. 32, no. 4, pp. 357–363. DOI: 10.1134/S1075700721040134
47. Teller J. Urban density and COVID-19: towards an adaptive approach. *Buildings and Cities*, 2021, vol. 2, no. 1, pp. 150–165. DOI: 10.5334/bc.89

Revich B.A. Urban planning and public health: analytical review. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 157–169. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.17.eng

Получена: 23.09.2021

Одобрена: 18.01.2022

Принята к публикации: 13.03.2022



Обзорная статья

## О ГАРМОНИЗАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАДИАЦИОННОГО РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И РИСКА ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИНЫХ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ЧИСЛА ПОТЕРЯННЫХ ЛЕТ ЗДОРОВОЙ ЖИЗНИ

**Л.В. Репин, Р.Р. Ахматдинов, А.М. Библин, В.С. Репин**Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора  
П.В. Рамзаева, Россия, 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, 8

Основным показателем, используемым в настоящее время при оценке риска для здоровья, связанного с воздействием ионизирующих излучений, является величина радиационного ущерба. Данная величина была разработана Международной комиссией по радиологической защите более 30 лет назад и обладает как рядом несомненных достоинств, так и рядом недостатков, ограничивающих сферу ее возможного применения. Одним из таких недостатков является использование данной величины исключительно при оценке воздействия на здоровье радиационного фактора, что делает ее непригодной для корректного сравнительного анализа рисков различной природы. Представлен обзор современных научных публикаций, посвященных подходам к определению величины радиационного ущерба, и предпринята попытка анализа возможности применения методики ВОЗ по оценке бремени болезней в качестве основы для расчета универсальных показателей риска, связанного с воздействием вредных факторов среды обитания на популяционное здоровье. В качестве одного из возможных подходов к гармонизации методик оценки риска для здоровья рассмотрена возможность использования показателя DALY (годы жизни с поправкой на нетрудоспособность) как одного из показателей, часто используемых для оценки популяционного здоровья при решении различных задач в области организации здравоохранения. В статье обсуждаются целесообразность и возможность постепенного изменения методики расчета радиационного ущерба для более корректного использования эффективной дозы в качестве меры риска для здоровья.

**Ключевые слова:** радиационный риск, радиационный ущерб, DALY, здоровье населения, риск для здоровья, глобальное бремя болезней, тяжесть заболеваний, смертность, заболеваемость.

В области анализа рисков для здоровья существуют три прикладных направления научных исследований, тесно связанных между собой: 1) анализ популяционного здоровья (в том числе разработка обобщенных показателей популяционного здоровья); 2) разработка и расчет значений показателей риска для здоровья, связанного с воздействием различных вредных факторов среды обитания и 3) сравнительный анализ рисков различной природы. Исторически сложилось так, что в области оценки рисков для здоровья, связанных с негативным воздействием на здоровье населения различных факторов среды обитания, ионизирующее излучение стоит несколько особняком. В связи с этим вопросы гармонизации подходов к оценке радиационных

рисков и рисков иной природы поднимаются достаточно часто и являются предметом отдельного обсуждения [1, 2]. Наряду с этим в последние годы все чаще поднимается вопрос о необходимости пересмотра применяемых в настоящее время методологии оценки и показателей радиационных рисков для здоровья [3–6]. При решении множества вопросов, связанных с организацией здравоохранения и оценкой состояния популяционного здоровья, все чаще звучат и реализуются предложения о постепенном переходе от показателей здоровья на основе смертности к более информативным обобщенным показателям здоровья на основе числа лет здоровой жизни, потерянных вследствие заболевания, инвалидности или травмы, то есть числа потерянных лет полно-

© Репин Л.В., Ахматдинов Р.Р., Библин А.М., Репин В.С., 2022

**Репин Леонид Викторович** – младший научный сотрудник информационно-аналитического центра (e-mail: l.repin@niirg.ru; тел.: 8 (921) 418-35-49; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-6792>).

**Ахматдинов Рустам Расимович** – ведущий инженер-исследователь информационно-аналитического центра (e-mail: rust.akh@niirg.ru; тел.: 8 (921) 440-98-16; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4151-5380>).

**Библин Артём Михайлович** – старший научный сотрудник, руководитель информационно-аналитического центра (e-mail: a.biblin@niirg.ru; тел.: 8 (981) 958-43-09; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3139-2479>).

**Репин Виктор Степанович** – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, руководитель отдела здоровья (e-mail: v.repin@niirg.ru; тел.: 8 (921) 787-43-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5234-2489>).



ценной жизни без ограничений активности, функциональности и трудоспособности [7, 8].

В настоящей статье представлен краткий обзор современных научных публикаций по указанным прикладным направлениям и предпринята попытка анализа возможных путей совершенствования методологии оценки радиационных рисков и гармонизации показателей радиационного риска для здоровья с показателями риска для здоровья от воздействия иных вредных факторов.

**Радиационный ущерб как показатель риска для здоровья.** Понятие *detriment* (англ. «ущерб»)<sup>1</sup> в области радиационной защиты впервые было введено в 1977 г. Международной комиссией по радиологической защите (МКРЗ) в 26-й Публикации «для терминологического, а где возможно, и количественного определения всех вредных эффектов» [9]. Указанное понятие было определено в общем виде «для какой-либо группы лиц» как «математическое ожидание вреда<sup>2</sup>, вызываемого облучением, причем принимают во внимание не только вероятность возникновения каждого вида вредного эффекта, но и степень его тяжести». Понятие «ущерб» при этом включало в себя не только негативные эффекты для здоровья, но и «эффекты, не связанные непосредственно со здоровьем человека». Например, необходимость в ограничении потребления каких-либо продуктов или использования территорий. Для оценки негативного влияния облучения на здоровье человека там же было введено понятие «ущерб для здоровья».

Основным источником сведений о негативных последствиях воздействия ионизирующих излучений на здоровье человека в тот период времени являлось наблюдение за когортой лиц, подвергшихся радиоактивному облучению вследствие атомных бомбардировок японских городов Хиросима и Нагасаки в августе 1945 г. (Life Span Study (LSS-коhorta)). В настоящее время известно, что одним из наиболее значимых на популяционном уровне отдаленных радиологических эффектов воздействия радиации на здоровье является повышение вероятности возникновения онкологических заболеваний у облученных лиц, зависящее в числе прочих факторов от дозы облучения, причем такие последствия имеют отсроченный на годы, а иногда и на десятилетия, характер. По этой причине с увеличением периода наблюдения за LSS-коhortой

характер указанной зависимости постоянно уточнялся [11, 12].

Важно отметить, что понятие «доза», применительно к радиационному фактору воздействия, имеет свою специфику. «Доза облучения»<sup>3</sup> не измеряемая, а расчетная величина, сложным образом связанная с показателями радиационной обстановки при внешнем облучении или поступлением радионуклидов в организм при внутреннем облучении. «Доза облучения» в силу многообразия видов ионизирующих излучений («альфа», «бета», «гамма», «нейтронное»), форм воздействия (внешнее и внутреннее облучение) разработана как универсальный интегральный показатель, позволяющий свести все виды и формы радиационного воздействия к одной величине – «эффективной дозе», наделенной свойством определять меру риска отдаленных негативных последствий облучения для здоровья.

К 1990 г. – моменту выхода 60-й Публикации МКРЗ [13] – объем накопленных научных знаний позволил сформулировать основные понятия в области оценки последствий воздействия радиации на здоровье. Были выделены и описаны четыре вида последствий для здоровья: изменения, повреждения, вред и ущерб (подробнее см. [14, 15]).

В итоге МКРЗ разработала и рекомендовала к использованию для решения ряда задач в области радиационной защиты мультиразмерный показатель радиационного ущерба для здоровья, представляющий собой сумму числа смертельных радиогенных раков  $F$  и числа несмертельных раков, взвешенных по доле летальности  $k$  для отдельных злокачественных новообразований (ЗНО) [14]. Применительно к конкретным нозологическим формам ЗНО ущерб может быть записан в виде:

$$D = F + k \cdot (1 - k) \cdot \frac{F}{k} = F \cdot (2 - k), \quad (1)$$

где  $D$  – величина радиационного ущерба для здоровья;  $F$  – число смертельных ЗНО, вызванных радиационным воздействием;  $k$  – доля летальности ЗНО;  $\frac{F}{k}$  – общее число радиогенных ЗНО;  $(1 - k)$  – доля несмертельных ЗНО;  $(1 - k) \cdot \frac{F}{k}$  – общее число несмертельных ЗНО.

По мере наблюдения за LSS-коhortой стало очевидным, что оценки радиационного риска для

<sup>1</sup> В основном тексте русского перевода 26-й Публикации МКРЗ [9] слово *detriment* было переведено как «вред», как и слово *harm* в том же пункте рекомендаций, однако в глоссарии данной публикации, а позже и в русском переводе 60-й Публикации МКРЗ [10] было закреплено различие в русскоязычной терминологии и предложено переводить понятия *harm* как «вред» и *detriment* как «ущерб». Здесь и далее перевод англоязычных понятий осуществляется в соответствии с указанным правилом.

<sup>2</sup> В англоязычной публикации использовано слово *harm*.

<sup>3</sup> В настоящем обзоре, если не сказано иное, понятие «доза облучения» используется в наиболее широком смысле, как некая количественная характеристика различных видов ионизирующего излучения. Более подробная информация о различных дозовых единицах представлена, например, в Глоссарии МАГАТЭ ([https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/IAEASafetyGlossary2007/Glossary/SafetyGlossary\\_2007r.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/IAEASafetyGlossary2007/Glossary/SafetyGlossary_2007r.pdf)) и СанПиН 2.6.2523-09 «Нормы Радиационной безопасности (НРБ -031 99/2009)» (<https://docs.cntd.ru/document/902170553>).

здоровья, сделанные на основании сведений о выявляемой онкологической заболеваемости в данной группе, являются более точными, чем оценки, сделанные на основании регистрации смертельных случаев вследствие онкологических заболеваний. По этой причине без изменения общей концепции оценки ущерба в 103-й Публикации МКРЗ [14] формула для вычисления ущерба несколько изменилась<sup>4</sup>:

$$R_D = R \cdot q + R \cdot (1 - q) \cdot (q_{\min} + (1 - q_{\min}) \cdot q), \quad (2)$$

где  $R_D$  – риск возникновения радиогенного ЗНО, взвешенный с учетом ущерба<sup>5</sup>;  $R$  – риск возникновения радиогенных ЗНО;  $q$  – доля летальности ЗНО;  $R \cdot q$  – риск возникновения смертельного ЗНО;  $R \cdot (1 - q)$  – риск возникновения несмертельных ЗНО;  $(q_{\min} + (1 - q_{\min}) \cdot q)$  – вес, присвоенный несмертельным ЗНО при вычислении ущерба;  $q_{\min}$  – минимальный вес для несмертельных ЗНО.

Вес, присвоенный несмертельным ЗНО в данной формуле, заслуживает отдельного внимания и является одним из центральных элементов используемой МКРЗ в настоящее время методологии оценки радиационного ущерба для здоровья.

В разделах (А 144) – (А 145) 103-й Публикации МКРЗ следующим образом выразила свою позицию относительно данного весового множителя и его изменения по сравнению с использованным в 60-й Публикации [16]:

«(А 144) *Вред по снижению качества жизни.* Больные раком обычно ощущают ухудшение качества своей жизни. ... рак должен оцениваться не только по летальности, но и по боли, страданиям и любым побочным эффектам лечения рака. Чтобы получить такую оценку вводится коэффициент  $q_{\min}$ , ... – минимальный весовой множитель для несмертельных раков.

(А 145) Значение  $q_{\min}$  было установлено равным 0,1 (в большинстве случаев результат не сильно чувствителен к выбору этого значения). ... Однако поправка по  $q_{\min}$  не применялась для рака кожи, так как радиогенный рак кожи почти всегда относится к базально-клеточному типу, что обычно связано с крайне малыми болевыми ощущениями...».

Как видно из структуры весового множителя для несмертельных раков, несмотря на обозначенную МКРЗ позицию о необходимости учета снижения качества жизни, боли и страданий, связанных с радиогенными ЗНО, на самом деле используемая в настоящее время методология оценки радиационно-

го ущерба никак не учитывает данные факторы. Причина заключается в том, что на момент выхода в 1990 г. рекомендаций МКРЗ не существовало универсальной, признанной на международном уровне методологии оценки тяжести заболеваний, пригодной для использования в рамках методологии оценки риска. К моменту же выхода в 2007 г. 103-й Публикации кардинальный пересмотр внедренной методологии еще не назрел. Помимо этого, в задачи МКРЗ не входила разработка единой методологии оценки радиационных рисков, и использованная методология оценки ущерба служила главным образом для разработки и обоснования нормируемых дозовых величин, а также учета различий в радиочувствительности отдельных органов, тканей и систем организма.

Величина радиационного ущерба создавалась для решения различных задач в области радиационной защиты (в частности, для расчета взвешивающих коэффициентов органов, тканей и систем организма с учетом их радиочувствительности, то есть множителей, используемых для расчета так называемой «эффективной дозы облучения») и, по мнению разработчиков, должна была иметь достаточно ограниченную область применения. Однако рассчитанная с помощью данной методологии величина эффективной дозы фактически оказалась настолько удобной, что распространилась далеко за пределы указанной авторами области применения. Таким образом, МКРЗ удалось разработать весьма удачный количественный показатель риска для здоровья, и разработанные на его основе дозовые величины нашли широчайшее применение в области радиационной защиты, однако данный показатель оказался непригодным для обеспечения сравнительной оценки рисков различной природы, о чем будет более подробно сказано ниже.

Важно отметить, что авторитетными зарубежными и международными научными организациями были разработаны математические модели, позволяющие рассчитывать различные показатели заболеваемости и смертности от радиогенных ЗНО [17, 18] в зависимости от ряда факторов, таких как пол и возраст облученных лиц, доза облучения и т.п. Однако применимость таких показателей в решении задач сравнительного анализа рисков довольно низка. В значительной степени это связано с отсроченным характером медицинских радиологических последствий облучения, что по факту позволяет напрямую сравнивать радиационный фактор лишь с теми факторами, последствия которых также носят сравнимый отсроченный характер. При этом остается

<sup>4</sup> В отличие от величины ущерба, описанной в 60-й Публикации МКРЗ, авторы 103-й Публикации определили описанный ниже показатель не в абсолютных числах, а в вероятностных величинах, т.е. в терминах риска. Однако для целей настоящей статьи принципиального значения это не имеет, так как переход от одних величин к другим не представляет никакой сложности.

<sup>5</sup> В 103-й Публикации МКРЗ для обозначения данной величины использовался термин *detriment-adjusted risk* (англ. – «риск, взвешенный по ущербу»), однако в настоящее время авторы методологии отказались от использования данного термина и используют термин *radiation detriment* (англ. – «радиационный ущерб») [4].

нерешенной задача сравнительного анализа различных по степени тяжести заболеваний, связанных с воздействием различных факторов риска. Описанными выше причинами обусловлена задача разработки показателей риска, пригодных для сравнительного анализа, а также учитывающих тяжесть заболеваний и различное распределение реализации рисков во времени.

**Обобщенные показатели здоровья населения и оценка тяжести заболеваний.** Обобщенные показатели здоровья населения обеспечивают понятное представление сложных эпидемиологических данных, которые могут использоваться для формирования эффективных стратегий развития систем здравоохранения в части профилактики и предотвращения распространения наиболее социально значимых заболеваний [19]. Основное назначение таких показателей заключается в следующем:

- оценка состояния популяционного здоровья «между различными социальными группами в динамике»;

- обеспечение наиболее полной картины того, какие заболевания, травмы и факторы риска вносят наибольший вклад в ухудшение здоровья конкретной популяции, включая идентификацию наиболее важных проблем со здоровьем и того, становятся ли они со временем меньше или серьезнее (это, вероятно, наиболее распространенное применение обобщенных показателей здоровья);

- оценка наличия достаточного количества, точности и качества необходимой информации, относящейся к состоянию здоровья населения [19].

История развития обобщенных показателей здоровья населения<sup>6</sup> насчитывает более 50 лет [20]. На протяжении многих лет популяционное здоровье оценивалось с помощью показателей, основанных только на смертности. Иными словами, здоровье популяции определялось тем, как и почему умирают люди – причинами и величиной смертности [19, 21].

Ожидаемая продолжительность жизни, смертность от всех причин, младенческая (детская) смертность и смертность по причине конкретного заболевания сравнивались на уровнях региона, страны и межнациональном [22].

К настоящему времени в основе методологии вычисления большинства обобщенных показателей<sup>7</sup> популяционного здоровья лежат анализ показателей половозрастной смертности от различных причин и эпидемиология заболеваний, не приводящих к смерти. Например, в паспорте национального проекта «Здравоохранение» на 2019–2024 гг. среди целевых показателей, относящихся непосредственно к оценке популяционного здоровья (первые четыре показателя), указаны только показатели на основе смертности [23]. Целевые показатели Министерства здравоохранения в рамках стратегии национальной безопасности России содержат дополнительно такие показатели, как «ожидаемая продолжительность жизни при рождении» и «средняя продолжительность жизни больных с хронической патологией после установления заболевания»<sup>8</sup>. Между тем подобные показатели, как и показатели на основе данных о заболеваемости, рождаемости и инвалидизации населения, не дают емкой и при этом краткой информации для оценки состояния здоровья населения в целом или для анализа эффективности развития системы здравоохранения<sup>9</sup>. В частности, не учитывается вклад тяжести хронических заболеваний, длительной нетрудоспособности, инвалидности и травм [21].

Удобство показателей на основе смертности вполне очевидно при решении множества задач в области анализа рисков для здоровья [24, 25]. Прежде всего, один смертельный случай вследствие воздействия какого-либо неблагоприятного фактора достаточно нагляден в качестве меры риска. Не менее наглядной (хотя и менее информативной с точки зрения популяционного ущерба) мерой риска является показатель заболеваемости [26]. Наглядность и простота оценки данных показателей обусловили их широкое применение в области оценки состояния здоровья населения [27]. Например, в государственном докладе Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году»<sup>10</sup> в качестве основных групп показателей состояния здоровья населения, на которые влияют санитарно-гигиенические факторы, фигурируют следующие величины

<sup>6</sup> Здесь и далее под обобщенными показателями популяционного здоровья (Summary Measures of Population Health – SMPH) подразумеваются такие интегральные величины, характеризующие ожидаемое здоровье, как индекс здоровья или единый индекс заболеваемости и смертности.

<sup>7</sup> Важно оговориться, что большинство утверждений данного раздела относятся исключительно к обобщенным показателям здоровья, а не к процессу анализа медико-демографических данных в целом. В последнем случае может использоваться большое число различных частных показателей, отражающих отдельные аспекты популяционного здоровья.

<sup>8</sup> О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации: Указ Президента Российской Федерации от 02.07.2021 № 400 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_389271/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_389271/) (дата обращения: 14.12.2021).

<sup>9</sup> Справедливости ради стоит отметить, что назначение целевых показателей следует рассматривать исключительно в их связи с формулировками целей, для анализа достижения которых они утверждены.

<sup>10</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.

в отношении физического и / или химического факторов риска:

- 1) заболеваемость всего населения;
- 2) смертность всего населения;
- 3) заболеваемость с временной утратой трудоспособности у мужчин и женщин;
- 4) травмы и отравления;
- 5) врожденные аномалии у детей;
- 6) младенческая смертность, рождаемость, естественная убыль населения;
- 7) распространенность:
  - болезней органов дыхания;
  - болезней органов пищеварения;
  - болезней системы кровообращения;
  - злокачественных новообразований;
  - врожденных пороков развития у детей.

Простота, наглядность и широкое использование подобных показателей здоровья населения на основе данных о заболеваемости и смертности привели к тому, что показатели риска для здоровья, связанного с воздействием вредных факторов среды обитания, также зачастую выражены в единицах заболеваемости и смертности.

Между тем данные показатели обладают как минимум двумя существенными недостатками при характеристике рисков для здоровья [28]<sup>11</sup>:

1) при оценке рисков для здоровья населения, связанных со слабым или слабо изученным<sup>12</sup> воздействием вредного фактора, результаты оценки, выраженные в «ожидаемом количестве смертельных случаев» или «ожидаемом числе заболеваний», могут создать и зачастую создают ложное представление о реальных последствиях такого воздействия;

2) подобные показатели несут достаточно мало информации о причиненном здоровью населения ущербе для длительных и отсроченных последствий воздействия, так как не позволяют напрямую оценивать как экономические последствия негативного воздействия на государственном уровне (например, связанные с временной или постоянной потерей трудоспособности), так и средние индивидуальные риски (например, в связи с сокращением средней продолжительности жизни в группе риска) [29].

Действительно, для производственного травматизма характерно почти моментальное проявление его последствий (смерть, временная потеря трудоспособности или инвалидность), тогда как для профессионального облучения (то есть фракционированного по времени облучения персонала радиа-

ционных объектов во время работы) негативные для здоровья последствия могут проявиться лишь спустя много лет. Помимо этого, производственный травматизм имеет персонализированный характер, тогда как риски, связанные с воздействием вредных факторов, зачастую оцениваются в терминах вероятности для одного человека или частоты для группы лиц (атрибутивные риски).

Помимо отсутствия заболеваний понятие «здоровье» также означает отсутствие нарушений и функциональных ограничений вследствие предшествующих заболеваний и травм (ВОЗ определяет понятие «здоровье» как «состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов»)<sup>13</sup> [30]. Для учета этого обстоятельства при анализе популяционного здоровья по мере развития систем сбора медико-демографических данных эволюционировали и обобщенные показатели здоровья. Наибольшей активности развитие указанных показателей достигло в 90-х гг. XX в. Именно в эти годы в дополнение к показателям половозрастной заболеваемости и смертности, сгруппированным по причинам заболеваемости / смерти, стали развиваться более информативные показатели, позволяющие учитывать ограничения в функциональности, снижение трудоспособности, а также факторы, снижающие «качество жизни» в период болезни или при наступлении инвалидности<sup>14</sup>. В значительной степени такая активность была обусловлена созданием и развитием проекта Всемирной организации здравоохранения «Глобальное бремя болезней» (далее – ГББ) [31].

Одна из целей данного проекта заключается в количественной оценке популяционной нагрузки преждевременной смертности и нетрудоспособности для основных заболеваний и групп заболеваний, а также в оценке потерянных вследствие названных причин лет жизни и взвешенных по степени тяжести лет жизни, прожитых с полной или частичной нетрудоспособностью [31].

Следуя терминологии ГББ и в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health [32]), термин «нетрудоспособность» широко используется в анализе тяжести заболеваний (Burden of Diseases) для обозначения отклонения от хорошего и идеального здоровья. Указанные отклонения включают в себя ог-

<sup>11</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>12</sup> Речь идет о воздействии малых доз радиации, небольших концентраций вредных веществ и иных вредных воздействий, оценка риска для которых сопряжена с достаточно большими неопределенностями.

<sup>13</sup> Устав (Конституция) ВОЗ [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_ru.pdf](https://www.who.int/governance/eb/who_constitution_ru.pdf) (дата обращения: 15.12.2021).

<sup>14</sup> Учет снижения качества жизни по причине заболевания или приобретенной инвалидности обычно происходит при использовании специальных величин под общим названием HRQL (Health-Related Quality of Life – англ. «качество жизни, связанное с состоянием здоровья») [19].

раничения в следующих сферах: мобильность, способность заботиться о себе, участие в обычных видах активности, а также наличие таких факторов, как боль и дискомфорт, неуверенность и депрессия, когнитивные нарушения [33].

Подобный подход к оценке состояния здоровья с использованием стандартного описания состояния здоровья был применен, например, в проекте ВОЗ ГББ 2000 [34].

Перечень разработанных различными организациями обобщенных показателей здоровья достаточно широк и может быть условно разделен на две основные группы:

1) Health Expectancies (ожидания в отношении состояния здоровья);

2) Health Gaps (изменения в состоянии здоровья).

К первой группе показателей относятся [35]:

1) HALE – Health-Adjusted Life Expectancy, ожидаемая продолжительность жизни, взвешенная с учетом состояния здоровья;

2) DFLE – Disability Free Life Expectancy, ожидаемая продолжительность жизни без ограничений трудоспособности;

3) DALE – Disability-Adjusted Life Expectancy, ожидаемая продолжительность жизни, взвешенная с учетом нетрудоспособности;

4) ALE – Active Life Expectancy, ожидаемая продолжительность активной жизни и др.

Вторая группа включает в себя такие показатели, как:

1) DALY – Disability-Adjusted Life Years, годы жизни, взвешенные с учетом нетрудоспособности;

2) QALY – Quality-Adjusted Life Years, годы жизни, взвешенные с учетом качества жизни и т.п.

При расчете показателей первой группы учитывается, как правило, не только смертность, но и нетрудоспособность, вызванная различными причинами. Различия при расчете этих показателей заключаются в использовании разных весов и подходов для учета значимости заболеваний и иных причин ухудшения здоровья [36, 37]. Кроме того, некоторые показатели, такие как DFLE, вообще не учитывают различия в степени тяжести состояний нездоровья, так как при расчете показателя им всем придается одинаковый нулевой вес. Т.е. показатель DFLE учитывает только состояния «полного здоровья». Для тех показателей, при расчете которых учитывается тяжесть состояний «неполного здоровья», рекомендуется использовать различные веса для семи «классов нездоровья».

Вторая группа показателей, так называемые HALY<sup>15</sup>, описывает влияние причин ухудшения здоровья на сокращение продолжительности здоровой жизни, то есть изменения в состоянии популяционного здоровья в связи конкретным на-

рушением здоровья по сравнению с ситуацией отсутствия данного нарушения.

Для вычисления показателей HALY, связанных с конкретным заболеванием, необходимо выполнить три основных действия:

1. Описать связанное с заболеванием состояние здоровья.

2. Разработать численный показатель или его вес (весовой коэффициент) для состояния здоровья.

3. Скомбинировать численные показатели каждого состояния здоровья с оценками ожидаемой продолжительности жизни [19].

Если рассматривать обобщенные показатели здоровья в качестве возможной меры риска, связанного с воздействием на здоровье различных вредных факторов среды обитания, то очевидно, что показатели второй группы лучше подходят для этой цели, так как могут отражать именно изменения в состоянии здоровья (то есть позволяют количественно оценить разницу между состоянием здоровья популяционной группы без воздействия вредного фактора и состоянием здоровья вследствие воздействия, выделить компонент, связанный непосредственно с воздействием вредного фактора).

На сегодняшний день именно QALY и DALY являются наиболее часто используемыми из числа показателей, сочетающих оценки продолжительности жизни и состояния здоровья. При этом сферы практического применения показателей DALY и QALY несколько различаются [35].

Показатели QALY были разработаны в начале 1970-х гг. в качестве «индекса состояния здоровья», сочетающего продолжительность и качество жизни, и на раннем этапе применялись при скрининге туберкулеза. В настоящее время QALY используются прежде всего для экономических оценок множеств регулируемых организаций, сделавших анализ рентабельности (cost-effectiveness analysis) составной частью процесса принятия решений. QALY позволяют сравнить вмешательства в здоровье, которые способны продлить жизнь, но имеют серьезные побочные эффекты (такие, как постоянная нетрудоспособность, вызванная радиотерапией или химиотерапией при лечении рака), с вмешательствами, которые улучшают качество жизни без ее продления (такими, как паллиативная помощь или обезболивание) [19].

DALY – это суммарный показатель популяционного здоровья, включающий в себя смертность и не смертельные последствия для здоровья. Изначально данный показатель разрабатывался для количественной оценки тяжести заболеваний в рамках проекта ГББ с целью измерения относительной величины потери здоровой жизни, связанной с различными причинами заболевания или ин-

<sup>15</sup> Health-Adjusted Life Years (англ. «годы жизни, взвешенные с учетом состояния здоровья») – общий термин для группы показателей, включающих в себя показатели DALY, QALY и др.

валидности [30]. Методы расчета DALY основаны на предположении, что время является наиболее подходящим показателем тяжести заболевания, включающим время, прожитое с нетрудоспособностью, и время, потерянное вследствие преждевременной смерти [19].

Основной принцип расчета DALY заключается в том, что каждый вид заболевания или иной причины снижения трудоспособности взвешивается с учетом степени тяжести (от «0» – хорошее здоровье до «1» – смерть). На популяционном уровне этот вес умножается на продолжительность воздействия, а также на численность подверженной такому воздействию группы лиц. Таким образом, DALY определяется как сумма лет, утраченных вследствие преждевременной смерти, и лет здоровой жизни, которые потеряны в результате пребывания в состоянии отсутствия полного здоровья по причине негативного воздействия. «Основным преимуществом этого показателя является возможность обобщения последствий разных воздействий (например, экологических), а также объединения количественных и качественных характеристик жизни»<sup>16</sup>.

Показатели QALY и DALY могут быть использованы и используются в оценке рентабельности инвестиций в систему здравоохранения, хотя изначально только QALY были разработаны для этих целей [35]. Наиболее существенное отличие между показателями DALY и QALY заключается в том, что QALY больше подходит для оценки медицинского вмешательства с точки зрения последствий влияния такого вмешательства на качество жизни, тогда как показатели DALY позволяют количественно оценить негативное влияние самого заболевания на среднем индивидуальном или популяционном уровнях с точки зрения «степени тяжести» или популяционной нагрузки («бремени болезни»<sup>17</sup>). Поэтому именно показатели DALY более пригодны в качестве основы для расчета показателей ущерба, связанного с воздействием различных вредных факторов.

В наиболее общем виде формула для вычисления показателей DALY может быть записана следующим образом:

$$DALY = YLL + YLD, \quad (3)$$

где YLL – число лет, потерянных вследствие преждевременной смерти, то есть число лет, не дожитое человеком в среднем до значения ожидаемой продолжительности жизни вследствие преждевременной смерти, вызванной заболеванием; YLD – число лет, прожитых с нетрудоспособностью, вызванной заболеванием или иной причиной.

В свою очередь

$$YLL = M \cdot LE, \quad (4)$$

где  $M$  – число смертельных случаев, вызванных заболеванием;  $LE$  – стандартное значение ожидаемой продолжительности жизни для лиц, доживших до возраста смерти.

А YLD вычисляется с помощью формулы, использующей взвешивающий фактор, отражающий снижение качества жизни в связи с тем или иным заболеванием:

$$YLD = DW \cdot I \cdot DD, \quad (5)$$

где  $I$  – число случаев заболевания, не приводящих к смерти;  $DD$  – средняя продолжительность нетрудоспособности в связи с заболеванием;  $DW$  – взвешивающий множитель, приписываемый заболеванию, отражающий снижение качества жизни в связи с наличием заболевания.

Методология расчета показателей DALY постоянно совершенствуется [22, 38]. В настоящее время при расчете DALY допускается возможность придания различного веса годам жизни, прожитым с нарушениями здоровья в различных возрастах. Используя (в некоторых методиках) при вычислении DALY весовых коэффициентов для различных возрастов, обычно отдают предпочтение молодым взрослым перед младенцами и пожилыми людьми, так как такие люди считаются более «производительными» членами общества, способствующими развитию экономики. Однако не все государства считают такой подход приемлемым. Взвешивающие возрастные коэффициенты являются, вероятно, самыми противоречивыми социальными показателями, применяемыми при вычислении DALY.

Весовые коэффициенты нетрудоспособностей и возрастов – это не единственные социальные величины, учитываемые при оценке показателей DALY. В ходе реализации проекта ГББ были определены и другие вопросы (в дополнение к двум обсуждавшимся выше: стандартное число потерянных лет жизни вследствие смерти и веса нетрудоспособности), влияющие на то, как и почему вычисляются оценки DALY:

1. Как долго люди «должны» жить?

2. Является ли сохраненный сейчас год жизни более ценным для общества, чем год здоровой жизни, сохраненный когда-то в будущем, например через 20 лет?

3. Должны ли годы здоровой жизни оцениваться по-разному в различных возрастах? Например, ГББ вы брали оценивать год жизни молодого взрослого дороже, чем год жизни пожилого человека или младенца.

<sup>16</sup> Бычкова С.Г. Социальная статистика: учебник для академического бакалавриата. – М.: Изд-во Юрайт, 2019. – 864 с.

<sup>17</sup> Данный дословный перевод термина *burden of disease*, использующийся в официальных русскоязычных переводах публикаций ВОЗ, представляется авторам неудачным и неблагозвучным, поэтому в тексте статьи мы стараемся по возможности его избегать, заменяя другими словосочетаниями, имеющими сходный смысл.

4. Все ли люди одинаково важны?

5. Для заданного возраста все ли люди теряют одинаковое количество здоровья вследствие смерти, даже в случае, если их ожидаемая продолжительность жизни отличается между различными социальными группами населения? [39].

Однако не все исследователи согласились с таким подходом как в части отличий, так и в части весовых коэффициентов. Применение же такого подхода превращает DALY в большей степени в экономический показатель производительности затронутых болезнью лиц.

Критики отмечают три основные этические проблемы использования показателей QALY и DALY:

- они не в полной мере учитывают состояние лиц, имеющих неблагоприятный социальный статус или плохое состояние здоровья. Лица пожилого возраста и лица с уже существующими нарушениями здоровья вносят вклад в получение более низких значений показателей HALY, потому что потенциал для улучшения их здоровья является ограниченным;

- аналогичным образом эти показатели дискриминируют лиц с ограниченными возможностями лечения или меньшей вероятностью выздоровления (например, лиц с уже выявленными нарушениями здоровья или заболеваниями);

- оба показателя не учитывают качественные различия в исходах (например, спасение жизни по сравнению с улучшением здоровья) из-за способа агрегирования показателей заболеваемости и смертности. Значения показателей состояния здоровья и болезней комбинируются у разных лиц и для всего спектра состояний здоровья от состояния полного здоровья до смерти. Это означает, что не учитываются реальные различия между мероприятиями, направленными на спасение жизни, и мероприятиями, направленными на улучшение здоровья. Проблема агрегирования также поднимает вопрос о том, следует ли оценивать незначительные выгоды для многих людей так же, как значительные выгоды для нескольких человек [19].

В настоящее время развиваются новые методы оценки, которые лучше учитывают социальные особенности и могут помочь разрешить не только названные этические проблемы, но также дать улучшенное представление о популяционном здоровье.

Таким образом, наибольший научный интерес представляет оценка «тяжести заболеваний» как

ключевого параметра для включения в состав обобщенных показателей здоровья заболеваний, травм и видов инвалидности, не становящихся причиной смерти, но приводящих к снижению функциональных способностей, сокращению продолжительности и снижению качества жизни. Научно-практический интерес представляет поиск баланса в двух направлениях: 1) баланс между самооценкой состояния здоровья и качества жизни в связи с заболеванием, травмой или инвалидностью и объективными показателями здоровья и функциональности; 2) баланс между социально-экономическими (для государства и экономики разные социальные группы представляют различную «ценность»<sup>18</sup>) и гуманистическими (жизни всех людей одинаково важны, независимо от пола, возраста, расы, национальности, состояния здоровья и других социальных характеристик) оценками «важности» различных групп населения.

**Развитие показателей для оценки радиационного ущерба.** В рамках 2-й сессии «Риски и эффекты» международной интернет-конференции The Future of Radiological Protection («Будущее радиационной защиты»), прошедшей в октябре 2021 г. под эгидой МКРЗ, был представлен доклад рабочей группы TG-102 по разработке методологии вычисления радиационного ущерба, посвященный вопросу возможного совершенствования используемой методологии в будущем [40]. В данном докладе были выделены пять основных направлений возможного усовершенствования методологии:

- 1) актуализация исходных данных и параметров расчета ущерба;

- 2) пересмотр моделей зависимости «доза – эффект» и методики межпопуляционного переноса оценок риска;

- 3) учет зависимости риска от пола и возраста при расчете ущерба;

- 4) повышение прозрачности оценок и понятности показателей;

- 5) учет нераковых заболеваний.

Для первого направления авторы доклада выделили три основных составляющих: 1) использование актуальных статистических данных об уровнях онкологической заболеваемости и смертности; 2) использование сведений о популяциях, помимо азиатской и евро-американской и 3) переоценка взвешивающих коэффициентов, отражающих степень тяжести несмертельных<sup>19</sup> заболеваний.

<sup>18</sup> Этичность учета данного фактора при расчете обобщенных показателей здоровья населения является предметом отдельной дискуссии [20]. Как правило, в государствах с высоким уровнем дохода на душу населения придерживаются принципов равноценности всех жизней, тогда как в странах с ограниченным бюджетом на развитие системы здравоохранения вынуждены учитывать ограниченные возможности развития государственной системы здравоохранения при определении приоритетных направлений финансирования.

<sup>19</sup> Под несмертельными заболеваниями в данном случае подразумеваются заболевания, вызываемые воздействием ионизирующих излучений, приводящие к сокращению продолжительности и снижению качества жизни, но не становящиеся причиной смерти. Данное понятие относится не к нозологической форме в целом, а лишь к той доле заболеваний, которые возникают у представителей облученной популяции вследствие облучения, но не становятся основной причиной смерти.

Второй и пятый пункты из данного списка в большей степени относятся к области обобщения результатов эпидемиологических исследований, тогда как остальные вопросы имеют более прикладной, методологический характер. Попытки расчета ущерба с использованием более современных медико-демографических данных конкретных популяций (в частности – российской) предпринимаются достаточно часто [41, 42], так же, как и замена некоторых параметров расчета ущерба, таких как доля летальности онкологических заболеваний и т.п. [5, 6]. Довольно часто, особенно в области оценки рисков от медицинского облучения, предпринимаются попытки учета зависимости рисков от пола и возраста при облучении [43–45].

Гораздо меньше внимания до последнего времени уделялось наиболее фундаментальному вопросу – собственно величине ущерба, ее смысловому наполнению и практической необходимости [46]. Между тем, как было отмечено выше, прогресс, достигнутый в последние годы в области оценки популяционного здоровья, наряду с устареванием данных, использованных для расчета ущерба, медико-демографических и иных данных, а также сложившаяся практика использования величины ущерба и ее производных делают задачу пересмотра и переосмысления этой величины весьма актуальной.

Например, K. Shimada и M. Kai в своей статье использовали показатель DALY в качестве возможной меры радиационного риска для здоровья [46]. На основании результатов выполненной оценки сделан вывод о том, что МКРЗ переоценивает вклад риска лейкемии и недооценивает вклад рака молочной и щитовидной железы. Отмечен недостаток величины ущерба, заключающийся в том, что он не может быть адекватно интерпретирован или использован. Ущерб, вопреки мнению многих специалистов, не означает риск для населения в целом, так как он вычислен для гипотетической популяции обоих полов, различного возраста и этнического состава. В работе отмечено, что мультиразмерная концепция ущерба, используемая для целей радиационной защиты, была выделена в качестве меры радиационного риска. В частности, в вопросе сравнения смертельных и несмертельных видов рака. Подчеркнуто также, что существующая концепция ущерба может быть использована только для целей сравнения эффекта от воздействия различных доз облучения.

Смена парадигмы оценки ущерба для здоровья в прикладной сфере, безусловно, должна иметь убедительное научное и практическое обоснование. Структурное сходство величины радиационного ущерба и показателя DALY позволяет исследовать несколько различных вариантов применения методологии оценки глобального бремени болезней при оценке радиационного ущерба и разработке соответствующих показателей:

1. Наиболее простой подход заключается в прямой замене весовых коэффициентов, присвоенных несмертельным ЗНО при вычислении ущерба, соответствующими показателями DW, применяемых при расчете DALY. Такой подход потребовал бы изменить последний этап вычисления взвешивающих множителей различных органов и тканей, так как значения ущерба<sup>20</sup> для несмертельных ЗНО отдельных органов и тканей уже вычисляются с учетом числа потерянных лет здоровой жизни, тогда как смертельные случаи рака не оценены с учетом данного показателя.

2. Показатели радиационного ущерба «де-факто» используются в качестве прогнозной меры риска при решении множества практических задач в области обеспечения радиационной безопасности, несмотря на прямое указание МКРЗ на некорректность подобного использования величины ущерба. По этой причине применение актуальных медико-демографических данных конкретных популяций при расчете числа радиационно-индуцированных случаев рака и вычисление значений линейных коэффициентов радиационного ущерба для наиболее значимых половозрастных групп населения могли бы придать больше реального смысла оценкам риска, вычисляемым с их использованием, даже несмотря на все известные неопределенности подобных оценок.

3. Наконец, вычисление значений линейных коэффициентов DALY на единицу дозы облучения и параллельное использование обоих показателей при характеристике риска смогли бы способствовать постепенному внедрению современных показателей радиационного ущерба без нарушения преемственности традиций и необходимости единовременного переобучения огромного числа специалистов.

Проведенный анализ литературных данных убедительно показывает актуальность проводимых исследований в области развития методологии оценки рисков и позволяет определить наиболее перспективные направления дальнейших исследований.

**Выводы.** На основании анализа приведенных в статье литературных источников можно сформулировать следующее:

1. Одним из прикладных аспектов совершенствования методологии оценки здоровья является постепенное изменение парадигмы оценки негативного влияния на здоровье населения различных факторов среды обитания, то есть анализа риска для здоровья. На смену обобщенным показателям здоровья на основе смертности населения, связанной с воздействием вредных факторов, при решении множества управленческих задач приходят показатели на основе сокращения продолжительности здоровой жизни вследствие воздействия таких факторов.

2. Внедрение показателей DALY в методологию оценки риска для здоровья может предоставить

<sup>20</sup> Или detriment-adjusted risk в терминологии 103-й Публикации МКРЗ [14].



целый ряд преимуществ, по сравнению с используемыми в настоящее время подходами:

- оценки риска на основе DALY позволяют более корректно сравнивать негативные эффекты воздействия вредного фактора на популяционное здоровье при различном распределении реализации рисков во времени;

- оценки на основе DALY упрощают межпопуляционный сравнительный анализ рисков, так как позволяют учесть популяционные различия значительно точнее, чем при сравнительном анализе риска на основе стандартизации половозрастных медико-демографических показателей;

- постоянно совершенствующиеся методики оценки тяжести заболеваний позволяют наиболее точно отразить в анализе рисков актуальное состояние национальных систем здравоохранения, в частности, успехи в области диагностики и лечения конкретных видов заболеваний;

- оценки популяционного риска на основе числа потерянных лет здоровой жизни не создают ложного восприятия наличия реальных смертельных случаев в ситуациях отсутствия эпидемиологических подтверждений наличия вредных эффектов от воздействия очень маленьких доз (экспозиций) вредного фактора

на большие по численности группы населения, то есть в ситуациях, когда наличие вредных эффектов не исключается лишь благодаря экстраполяции с области более высоких доз (экспозиций).

3. Быстрая смена парадигмы в области оценки рисков представляется трудно осуществимой на практике и вряд ли целесообразна. Представляется более реалистичным постепенное изменение системы показателей риска путем применения методологии оценки тяжести заболеваний, разработанной в рамках проекта ГББ, к вычислению показателей риска для здоровья, связанного с воздействием различных факторов среды обитания. Параллельно с этим возможно использование в качестве показателя для оценки вредного воздействия на здоровье величины DALY на единицу экспозиции вредного фактора.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Статья подготовлена в рамках выполнения НИР «Разработка и научное обоснование прикладных методов оценки радиационных рисков для здоровья населения при различных ситуациях и сценариях облучения на основе современных подходов к оценке радиационного ущерба».

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

### Список литературы

1. Демин В.Ф., Захарченко И.Е. Риск воздействия ионизирующего излучения и других вредных факторов на здоровье человека: методы оценки и практическое применение // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2012. – Т. 52, № 1. – С. 77–89.
2. Коренков И.П., Демин В.Ф., Соловьев В.Ю. Проблемы установления зависимости доза – эффект для оценки риска от воздействия ионизирующего излучения и вредных химических веществ // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 7. – С. 697–700. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-697-700
3. Cancer risk from chronic exposures to chemicals and radiation: a comparison of the toxicological reference value with the radiation detriment / E. Cléro, M. Bisson, V. Nathalie, E. Blanchardon, E. Thybaud, Y. Billaran // Radiat. Environ. Biophys. – 2020. – Vol. 60, № 4. – P. 531–547. DOI: 10.1007/s00411-021-00938-2
4. History of radiation detriment and its calculation methodology used in ICRP Publication 103 / E. Cléro, L. Vaillant, N. Hamada, W. Zhang, D. Preston, D. Laurier, N. Ban // J. Radiol. Prot. – 2019. – Vol. 39, № 3. – P. R19–R35. DOI: 10.1088/1361-6498/ab294a
5. Sensitivity analysis of parameters and methodological choices used in calculation of radiation detriment for solid cancer / W. Zhang, D. Laurier, E. Cléro, N. Hamada, D. Preston, L. Vaillant, N. Ban // Int. J. Radiat. Biol. – 2021. – Vol. 96, № 5. – P. 596–605. DOI: 10.1080/09553002.2020.1708499
6. Impact of updating the non-radiation parameters in the ICRP 103 detriment model / J. Breckow, S. Emami, S. Amalhaf, A. Beshgard, J. Buermeyer, K. Spruck // Radiat. Environ. Biophys. – 2021. – Vol. 57. – P. 89–98. DOI: 10.1007/s00411-018-0731-z
7. Возможности применения индекса DALY для оценки состояния здоровья населения Российской Федерации [Электронный ресурс] / О.С. Кобякова, И.А. Деев, В.А. Бойков, М.Н. Милькевич, Е.С. Куликов, А.О. Наумов, А.А. Голубева, И.П. Шибалков // Социальные аспекты здоровья населения. – 2015. – Т. 42, № 2. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/660/30/lang,ru/> (дата обращения: 12.12.2021).
8. The burden of disease in Russia from 1980 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / V.I. Starodubov, L.B. Marczak, E. Varavikova, B. Bikbov, S.P. Ermakov, J. Gall, S.D. Glenn, M. Griswold [et al.] // The Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10153. – P. 1138–1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31485-5
9. Публикация 26 МКРЗ. Радиационная защита // Труды МКРЗ. – М.: Атомиздат, 1978. – 88 с.
10. Публикация 60 МКРЗ. Радиационная безопасность. Рекомендации Международной комиссии по радиологической защите 1990 года. Часть 2 / пер. с англ. Т.Д. Кузьминой / под ред. И.Б. Кеирим-Маркуса // Труды МКРЗ. – М.: Энергоатомиздат, 1994. – 208 с.
11. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997 / D.L. Preston, Y. Shimizu, D.A. Pierce, A. Suyama, K. Mabuchi // Radiat. Res. – 2012. – Vol. 178, № 2. – P. AV146–AV172. DOI: 10.1667/rrav12.1
12. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases / K. Ozasa, Y. Shimizu, A. Suyama, F. Kasagi, M. Soda, E.J. Grant, R. Sakata, H. Sugiyama, K. Kodama // Radiat. Res. – 2012. – Vol. 177, № 3. – P. 229–243. DOI: 10.1667/rr2629.1
13. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Radiation protection. Part 2 / ed. by H. Smith // Annals of the ICRP. – 1991. – Vol. 21, № 1–3. – 211 p.

14. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 / ed. by J. Valentin // *Annals of the ICRP*. – 2007. – Vol. 37, № 2–4. – 339 p.
15. Репин Л.В. Об использовании коэффициентов ущерба для количественной оценки последствий воздействия ионизирующего излучения // *Радиационная гигиена*. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 35–37.
16. Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации 2007 года Международной комиссии по радиационной защите / пер. с англ. И.А. Гусева / под общ. ред. М.Ф. Киселева, Н.К. Шандалы // *Труды МКРЗ*. – М.: ООО ПКФ «Алана», 2009. – 344 с.
17. EPA 402-R-11-001. EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population. – Washington, D.C., 2011. – 175 p.
18. UNSCEAR 2006 Report. Effects of ionizing radiation. – New York: United Nations, 2009. – Vol. 2. – 338 p.
19. Lajoie J. Understanding the Measurement of Global Burden of Disease [Электронный ресурс] // *National Collaborating Centre for Infectious Diseases*. – 2015. – 22 p. – URL: [https://nccid.ca/wp-content/uploads/sites/2/2015/03/Global\\_Burden\\_Disease\\_Influenza\\_ENG.pdf](https://nccid.ca/wp-content/uploads/sites/2/2015/03/Global_Burden_Disease_Influenza_ENG.pdf) (дата обращения: 20.12.2021).
20. Murray C.J.L., Salomon J.A., Mathers C. A critical examination of summary measures of population health // *Bull. World Health Organ.* – 2000. – Vol. 78, № 8. – P. 981–994.
21. Gold M.R., Stevenson D., Fryback D.G. HALYs and QALYs and DALYs, Oh My: similarities and differences in summary measures of population health // *Annu. Rev. Public Health*. – 2002. – Vol. 23. – P. 115–134. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140513
22. Sassi F. Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations // *Health Policy Plan.* – 2006. – Vol. 21, № 5. – P. 402–408. DOI: 10.1093/heapol/czl018
23. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» [Электронный ресурс]. – URL: <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOweWajk1prKDEpregEcduI.pdf> (дата обращения: 12.12.2021).
24. Trends in mortality from occupational hazards among men in England and Wales during 1979–2010 / E.C. Harris, K.T. Palmer, V. Cox, A. Darnton, J. Osman, D. Coggon // *Occup. Environ. Med.* – 2016. – Vol. 73, № 6. – P. 385–393. DOI: 10.1136/oemed-2015-103336
25. Excess mortality associated with the COVID-19 pandemic among Californians 18–65 years of age, by occupational sector and occupation: March through November 2020 / Y.-H. Chen, M. Glymour, A. Riley, J. Balmes, K. Duchowny, R. Harrison, E. Matthay, K. Bibbins-Domingo // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 6. – P. e0252454. DOI: 10.1371/journal.pone.0252454
26. Попова А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации // *Медицина труда и экология человека*. – 2015. – № 3. – С. 7–13.
27. Анализ риска здоровью в задачах совершенствования санитарно-эпидемиологического надзора в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко, А.Ю. Попова, Н.В. Зайцева, И.В. Май, П.З. Шур // *Анализ риска здоровью*. – № 2. – 2014. – С. 4–14. DOI: 10.21668/health.risk/2014.2.01
28. EPA 100-B-00-002. Risk Characterization: Science Policy Council Handbook. – Washington, DC, 2000. – 189 p.
29. Measuring the public's health / S.B. Thacker, D.F. Stroup, V. Carande-Kulis, J.S. Marks, K. Roy, J.L. Gerberding // *Public Health Rep.* – 2006. – Vol. 121, № 1. – P. 14–22. DOI: 10.1177/003335490612100107
30. Salomon J.A. Disability-Adjusted Life Years // *Encyclopedia of Health Economics*. – Elsevier, 2014. – P. 200–203. DOI: 10.1016/b978-0-12-375678-7.00511-3
31. Mathers C.D. History of global burden of disease assessment at the World Health Organization // *Arch. Public Health*. – 2020. – Vol. 78. – P. 77. DOI: 10.1186/s13690-020-00458-3
32. The International Classification of Functioning, Disability and Health: a new tool for understanding disability and health / T.B. Ustün, S. Chatterj, J. Bickenbach, N. Kostanjsek, M. Schneider // *Disabil. Rehabil.* – 2003. – Vol. 25, № 11–12. – P. 565–571. DOI: 10.1080/0963828031000137063
33. The Global Burden of Disease concept [Электронный ресурс] // WHO. – URL: [https://www.who.int/quantifying\\_chimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf](https://www.who.int/quantifying_chimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf) (дата обращения: 12.12.2021).
34. The Global Burden of Disease 2000 project: aims, methods and data sources [Электронный ресурс] / C.J.L. Murray, A.D. Lopez, C.D. Mathers, C. Stein // WHO. – 2001. – 57 p. – URL: <https://www.who.int/healthinfo/paper36.pdf> (дата обращения: 12.12.2021).
35. Handbook of disease burdens and quality of life measures / eds. by V.R. Preedy, R.R. Watson. – New York: Springer, 2010. – 4446 p. DOI: 10.1007/978-0-387-78665-0
36. Health-adjusted life expectancy (HALE) in Chongqing, China, 2017: An artificial intelligence and big data method estimating the burden of disease at city level / X. Ruan, Y. Li, X. Jin, P. Deng, J. Xu, N. Li, X. Li, Y. Liu [et al.] // *Lancet Reg. Health West. Pac.* – 2021. – Vol. 9. – P. 100110. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100110
37. Health-Adjusted Life Expectancy (HALE) in Korea: 2005–2011 / J.Y. Lee, M. Ock, S.H. Kim, D.S. Go, H.J. Kim, M.W. Jo // *J. Korean Med. Sci.* – 2016. – Vol. 31, suppl. 2. – P. S139–S145. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.S2.S139
38. Chen A., Jacobsen K.H., Deshmukh A.A., Cantor S.B. The evolution of the disability-adjusted life year (DALY) // *Socio-Econ. Plan. Sci.* – 2015. – Vol. 49. – P. 10–15. DOI: 10.1016/j.seps.2014.12.002
39. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary / eds. by C.J.L. Murray, A.D. Lopez // *World Health Organization*. – Boston: Harvard School of Public Health, 1996. – 41 p.
40. Possible Improvements of Methodology for Calculating Radiation Detriment in the Future [Электронный ресурс] / N. Ban, E. Clero, L. Vaillant, W. Zhang, N. Hamada, D. Preston, D. Laurier // ICRP. – URL: [https://icrp.org/admin/Live%20Sessions/SLIDES\\_2-2\\_NobuhikoBan.pdf](https://icrp.org/admin/Live%20Sessions/SLIDES_2-2_NobuhikoBan.pdf) (дата обращения: 12.12.2021).
41. Эффект переноса моделей радиационного риска МКРЗ на популяцию РФ / А.И. Горский, С.Ю. Чекин, М.А. Максюгов, А.Н. Меняйло, А.М. Корело, К.А. Туманов, Н.С. Зеленская, О.Е. Лашкова, В.К. Иванов // *Радиация и риск*. – 2019. – Т. 28, № 4. – С. 5–15. DOI: 10.21870/0131-3878-2019-28-4-5-15

42. Исследование влияния неопределённости фоновых показателей заболеваемости на прогноз радиационных рисков по моделям МКРЗ для российских популяций при однократном облучении / В.К. Иванов, С.Ю. Чекин, В.В. Кашеев, М.А. Максюттов, А.М. Корело, А.Н. Меняйло // Радиация и риск. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 40–56.
43. Улучшенные модели оценки радиационного риска для отдельных когорт пациентов в Швеции / М. Андерссон, К. Эккерман, Д. Павел, А. Олмен, С. Маттссон // Радиационная гигиена. – 2019. – Т. 12, № 2. – С. 44–54. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-2-44-54
44. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении медицинских исследований в Российской Федерации / В.Ю. Голиков, А.В. Водоватов, Л.А. Чипига, И.Г. Шацкий // Радиационная гигиена. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 56–68. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-56-68
45. Радиационные риски медицинского облучения / В.К. Иванов, А.Ф. Цыб, Ф.А. Метлер, А.Н. Меняйло, В.В. Кашеев // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2011. – Т. 20, № 2. – С. 17–28.
46. Shimada K., Kai M. Calculating disability-adjusted life years (DALY) as a measure of excess cancer risk following radiation exposure // J. Radiol. Prot. – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 763–775. DOI: 10.1088/0952-4746/35/4/763

*О гармонизации показателей радиационного риска для здоровья и риска от воздействия вредных факторов на основе оценки числа потерянных лет здоровой жизни / Л.В. Репин, Р.Р. Ахматдинов, А.М. Библин, В.С. Репин // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 170–183. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.18*

UDC 614.876

DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.18.eng



Review

## ON HARMONIZATION OF HEALTH RISK INDICATORS CAUSED BY IONIZING RADIATION EXPOSURE AND OTHER HARMFUL FACTORS BASED ON DALY ESTIMATES

**L.V. Repin, R.R. Akhmatdinov, A.M. Biblin, V.S. Repin**

St. Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, 8 Mira Str., St. Petersburg, 197101, Russian Federation

*Radiation detriment is a basic measure which is currently applied to assess health risks caused by exposure to ionizing radiation. This concept was developed by the International Commission on Radiological Protection (ICRP) more than 30 years ago; it has both certain advantages and drawbacks that limit the scope of its possible application. A certain drawback is that this value is used exclusively to assess effects produced on health by radiation thus making it ineligible for correct comparative analysis of different risks. This review focuses on contemporary scientific papers devoted to various approaches to calculating radiation detriment. There is also an attempt to analyze whether it is possible to apply the WHO methodology for assessing burden of disease as a basis for calculating universal risk rates taking into account effects produced by exposure to harmful environmental factors on population health. A possibility to use DALY (disability-adjusted life years) estimate is considered as one of possible approaches to harmonizing health risk assessment methodologies. DALY is among estimates that are frequently used to assess population health when solving various tasks in public healthcare. The review dwells on discussing whether it is advisable and feasible to gradually change a methodology for calculating radiation detriment in order to use the effective dose as a measure of health risk more correctly.*

**Key words:** radiation risk, radiation detriment, DALY, public health, health risk, global burden of disease, disease severity, mortality, morbidity.

© Repin L.V., Akhmatdinov R.R., Biblin A.M., Repin V.S., 2022

**Leonid V. Repin** – Junior Researcher at the Information and Analytical Center (e-mail: l.repin@niirg.ru; tel.: +7 (921) 418-35-49; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-6792>).

**Rustam R. Akhmatdinov** – Leading research engineer at the Information and Analytical Center (e-mail: rust.akh@niirg.ru; tel.: +7 (921) 440-98-16; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4151-5380>).

**Artem M. Biblin** – Senior Researcher, Head of the Information and Analytical Center (e-mail: a.biblin@niirg.ru; tel.: +7 (981) 958-43-09; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3139-2479>).

**Viktor S. Repin** – Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher, Head of the Health Department (e-mail: v.repin@niirg.ru; tel.: +7 (921) 787-43-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5234-2489>).

## References

1. Demin V.F., Zakharchenko I.E. Risk vozdeistviya ioniziruyushchego izlucheniya i drugikh vrednykh faktorov na zdorov'e cheloveka: metody otsenki i prakticheskoe primenenie [The risk of exposure to ionizing radiation and other harmful factors for human health: assessment methods and practical application]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*, 2012, vol. 52, no. 1, pp. 77–89 (in Russian).
2. Korenkov I.P., Demin V.F., Soloviev V.Yu. Problems of the establishment of dose – effect relationship for risk assessment under exposure to ionizing radiation and harmful chemical substances. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 7, pp. 687–700. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-697-700 (in Russian).
3. Cléro E., Bisson M., Nathalie V., Blanchardon E., Thybaud E., Billard Y. Cancer risk from chronic exposures to chemicals and radiation: a comparison of the toxicological reference value with the radiation detriment. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2020, vol. 60, no. 4, pp. 531–547. DOI: 10.1007/s00411-021-00938-2
4. Cléro E., Vaillant L., Hamada N., Zhang W., Preston D., Laurier D., Ban N. History of radiation detriment and its calculation methodology used in ICRP Publication 103. *J. Radiol. Prot.*, 2019, vol. 39, no. 3, pp. R19–R35. DOI: 10.1088/1361-6498/ab294a
5. Zhang W., Laurier D., Cléro E., Hamada N., Preston D., Vaillant L., Ban N. Sensitivity analysis of parameters and methodological choices used in calculation of radiation detriment for solid cancer. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2021, vol. 96, no. 5, pp. 596–605. DOI: 10.1080/09553002.2020.1708499
6. Breckow J., Emami S., Amalhaf S., Beshgard A., Buermeier J., Spruck K. Impact of updating the non-radiation parameters in the ICRP 103 detriment model. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2021, vol. 57, pp. 89–98. DOI: 10.1007/s00411-018-0731-z
7. Kobayakova O.S., Deyev I.A., Boikov V.A., Milkevich M.N., Kulikov E.S., Naumov A.O., Golubeva A.A., Shibalkov I.P. Possible application of DALY to health assessment of population in Russia. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*, 2015, no. 2. Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/660/30/> (12.12.2021) (in Russian).
8. Starodubov V.I., Marczak L.B., Varavikova E., Bikbov B., Ermakov S.P., Gall J., Glenn S.D., Griswold M. [et al.]. The burden of disease in Russia from 1980 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 2018, vol. 392, no. 10153, pp. 1138–1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31485-5
9. Publikatsiya 26 MKRZ. Radiatsionnaya zashchita [ICRP Publication 26. Recommendations of the ICRP]. *Trudy MKRZ*. Moscow, Atomizdat, 1978, 88 p. (in Russian).
10. Publikatsiya 60 MKRZ. Radiatsionnaya bezopasnost'. Rekomendatsii Mezhdunarodnoi komissii po radiologicheskoi zashchite 1990 goda. Chast' 2 [ICRP Publication 60. Radiation protection. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Part 2]. In: I.B. Keirim-Markus ed. *Trudy MKRZ*. Moscow, Energoatomizdat, 1994, 208 p. (in Russian).
11. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A., Suyama A., Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat. Res.*, 2012, vol. 178, no. 2, pp. AV146–AV172. DOI: 10.1667/rrav12.1
12. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., Sakata R., Sugiyama H., Kodama K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat. Res.*, 2012, vol. 177, no. 3, pp. 229–243. DOI: 10.1667/rr2629.1
13. ICRP Publication 60. Radiation protection. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Part 2. In: H. Smith ed. *Annals of the ICRP*, vol. 21, no. 1–3. Oxford, Pergamon Press, 1991, 211 p.
14. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. In: J. Valentin ed. *Annals of the ICRP*, 2007, vol. 37, no. 2–4, 339 p.
15. Repin L.V. On the use of detriment parameters for the quantitative evaluation of radiation exposure consequences. *Radiatsionnaya gigiena*, 2011, vol. 4, no. 1, pp. 35–37 (in Russian).
16. Publikatsiya 103 MKRZ. Rekomendatsii 2007 goda Mezhdunarodnoi komissii po radiatsionnoi zashchite [ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection]. In: M.F. Kiselev, N.K. Shandala eds. *Trudy MKRZ*. Moscow, OOO PKF “Alana”, 2009, 344 p. (in Russian).
17. EPA 402-R-11-001. EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population. *U.S. Environmental Protection Agency*, Washington, D.C., 2011, 175 p.
18. UNSCEAR 2006 Report. Effects of ionizing radiation. Vol. 2. New York, United Nations Publ., 2009, 338 p.
19. Lajoie J. Understanding the Measurement of Global Burden of Disease. *National Collaborating Centre for Infectious Diseases*, 2015, 22 p. Available at: [https://nccid.ca/wp-content/uploads/sites/2/2015/03/Global\\_Burden\\_Disease\\_Influenza\\_ENG.pdf](https://nccid.ca/wp-content/uploads/sites/2/2015/03/Global_Burden_Disease_Influenza_ENG.pdf) (20.12.2021).
20. Murray C.J.L., Salomon J.A., Mathers C. A critical examination of summary measures of population health. *Bull. World Health Organ.*, 2000, vol. 78, no. 8, pp. 981–994.
21. Gold M.R., Stevenson D., Fryback D.G. HALYs and QALYs and DALYs, Oh My: similarities and differences in summary measures of population health. *Annu. Rev. Public Health*, 2002, vol. 23, no. 1, pp. 115–134. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140513
22. Sassi F. Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. *Health Policy Plan.*, 2006, vol. 21, no. 5, pp. 402–408. DOI: 10.1093/heapol/czl018
23. Pasport natsional'nogo proekta «Zdravookhranenie» [The profile of the “Healthcare” national project]. Available at: <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOweWaJklprKDEpregEcduL.pdf> (12.12.2021) (in Russian).
24. Harris E.C., Palmer K.T., Cox V., Darnton A., Osman J., Coggon D. Trends in mortality from occupational hazards among men in England and Wales during 1979–2010. *Occup. Environ. Med.*, 2016, vol. 73, no. 6, pp. 385–393. DOI: 10.1136/oemed-2015-103336

25. Chen Y.-H., Glymour M., Riley A., Balmes J., Duchowny K., Harrison R., Matthey E., Bibbins-Domingo K. Excess mortality associated with the COVID-19 pandemic among Californians 18–65 years of age, by occupational sector and occupation: March through November 2020. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 6, pp. e0252454. DOI: 10.1371/journal.pone.0252454
26. 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).
27. Onishchenko G.G., Popova A.U., Zaitseva N.V., May I.V., Shur P.Z. Health risk analysis in the tasks of improving sanitary and epidemiological surveillance in the Russian Federation. *Health Risk Analysis*, 2014, no. 2, pp. 4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2014.2.01.eng
28. EPA 100-B-00-002. Risk Characterization: Science Policy Council Handbook. *U.S. Environmental Protection Agency*. Washington, DC, 2000, 189 p.
29. Thacker S.B., Stroup D.F., Carande-Kulis V., Marks J.S., Roy K., Gerberding J.L. Measuring the public's health. *Public Health Rep.*, 2006, vol. 121, no. 1, pp. 14–22. DOI: 10.1177/003335490612100107
30. Salomon J.A. Disability-Adjusted Life Years. *Encyclopedia of Health Economics*. Elsevier, 2014, pp. 200–203. DOI: 10.1016/b978-0-12-375678-7.00511-3
31. Mathers C.D. History of global burden of disease assessment at the World Health Organization. *Arch. Public Health*, 2020, vol. 78, pp. 77. DOI: 10.1186/s13690-020-00458-3
32. Üstün T.B., Chatterj S., Bickenbach J., Kostanjsek N., Schneider M. The International Classification of Functioning, Disability and Health: a new tool for understanding disability and health. *Disabil. Rehabil.*, 2003, vol. 25, no. 11-12, pp. 565–571. DOI: 10.1080/0963828031000137063
33. The Global Burden of Disease concept. *WHO*. Available at: [https://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf](https://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf) (12.12.2021).
34. Murray C.J.L., Lopez A.D., Mathers C.D., Stein C. The Global Burden of Disease 2000 project: aims, methods and data sources. *WHO*, 2001, 57 p. Available at: <https://www.who.int/healthinfo/paper36.pdf> (12.12.2021).
35. Handbook of disease burdens and quality of life measures. In: V.R. Preedy, R.R. Watson eds. New York, Springer, 2010, 4446 p. DOI: 10.1007/978-0-387-78665-0
36. Ruan X., Li Y., Jin X., Deng P., Xu J., Li N., Li X., Liu Y. Health-adjusted life expectancy (HALE) in Chongqing, China, 2017: An artificial intelligence and big data method estimating the burden of disease at city level. *Lancet Reg. Health West. Pac.*, 2021, vol. 9, pp. 100110. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100110
37. Lee J.Y., Ock M., Kim S.H., Go D.S., Kim H.J., Jo M.W. Health-Adjusted Life Expectancy (HALE) in Korea: 2005–2011. *J. Korean Med. Sci.*, 2016, vol. 31, suppl. 2, pp. 139–145. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.S2.S139
38. Chen A., Jacobsen K.H., Deshmukh A.A., Cantor S.B. The evolution of the disability-adjusted life year (DALY). *Socio-Econ. Plan. Sci.*, 2015, vol. 49, pp. 10–15. DOI: 10.1016/j.seps.2014.12.002
39. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary. In: C.J.L. Murray, A.D. Lopez eds. *WHO*. Boston, Harvard School of Public Health Publ., 1996, 41 p.
40. Ban N., Clero E., Vaillant L., Zhang W., Hamada N., Preston D., Laurier D. Possible Improvements of Methodology for Calculating Radiation Detriment in the Future. *ICRP*. Available at: [https://icrp.org/admin/Live%20Sessions/SLIDES\\_2-2\\_NobuhikoBan.pdf](https://icrp.org/admin/Live%20Sessions/SLIDES_2-2_NobuhikoBan.pdf) (12.12.2021).
41. Gorski A.I., Chekin S.Yu., Maksimov M.A., Menyailo A.N., Korelo A.M., Tumanov K.A., Zelenskaya N.S., Lashkova O.E., Ivanov V.K. Transfer of ICRP models of radiation risk to the population of the Russian Federation. *Radiatsiya i risk*, 2019, vol. 28, no. 4, pp. 5–15. DOI: 10.21870/0131-3878-2019-28-4-5-15 (in Russian).
42. Ivanov V.K., Chekin S.Yu., Kashcheev V.V., Maksimov M.A., Korelo A.M., Menyailo A.N. Issledovanie vliyaniya neopredelennosti fonovykh pokazatelei zaboлеваemosti na prognoz radiatsionnykh riskov po modelyam MKRZ dlya rossiiskikh populyatsii pri odnokratnom obluchenii [Effect produced by uncertainty of baseline incidence rates on estimating radiation risks with ICRP models for Russian populations following single exposure to radiation]. *Radiatsiya i risk*, 2013, vol. 22, no. 3, pp. 40–56 (in Russian).
43. Andersson M., Eckerman K., Pawel D., Almén A., Mattsson S. Improved radiation risk models applied to different patient groups in Sweden. *Radiation Hygiene*, 2019, vol. 12, no. 2, pp. 44–54. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-2-44-54
44. Golikov V.Yu., Vodovatov A.V., Chipiga L.A., Shatsky I.G. Evaluation of radiation risk for patients undergoing medical examinations in the Russian Federation]. *Radiatsionnaya gigiena*, 2021, vol. 14, no. 3, pp. 56–68. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-56-68 (in Russian).
45. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Mettler F.A., Menyailo A.N., Kashcheev V.V. Health risks of medical radiation exposure. *Radiatsiya i risk*, 2011, vol. 20, no. 2, pp. 17–28 (in Russian).
46. Shimada K., Kai M. Calculating disability-adjusted life years (DALY) as a measure of excess cancer risk following radiation exposure. *J. Radiol. Prot.*, 2015, vol. 35, no. 4, pp. 763–775. DOI: 10.1088/0952-4746/35/4/763

*Repin L.V., Akhmatdinov R.R., Biblin A.M., Repin V.S. On harmonization of health risk indicators caused by ionizing radiation exposure and other harmful factors based on DALY estimates. Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 170–183. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.18.eng

Получена: 24.01.2022

Одобрена: 08.03.2022

Принята к публикации: 11.03.2022



### О КНИГЕ В. КАПЦОВА И В.Н. ДЕЙНЕГО «ЭВОЛЮЦИЯ ИСКУССТВЕННОГО ОСВЕЩЕНИЯ: ВЗГЛЯД ГИГИЕНИСТА» (М.: РАН, 2021)

Б.А. Ревич

Несколько лет назад на Пленуме проблемной комиссии по гигиене окружающей среды д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН Валерий Александрович Капцов сделал блестящей доклад о гигиенических проблемах освещения, и через несколько лет появилась его книга в соавторстве со специалистом в области фотобиологической безопасности и светотехники. Обладая широкой гуманитарной эрудицией, авторы рассмотрели избыточный свет как фактор риска здоровью в философском и историческом контексте, подкрепляя свою позицию многими поэтическими и религиозными цитатами и, как указано в предисловии, «выделяя роль света в жизни предыдущих цивилизаций». Объемная монография – 632 страницы – первая фундаментальная гигиеническая работа за последние 40 лет, посвященная конкретному очень сложному фактору риска здоровью. Ей предшествуют монографии в области гигиены окружающей среды, в частности по гигиене атмосферного воздуха под редакцией К.А. Буштуевой, которая вышла в 1976 г., по гигиене водоснабжения С.Н. Черкинского – в 1975 г. Однако в этих книгах, по которым учились десятки тысяч студентов, аспирантов, специалистов разного профиля, не рассматривался общегуманитарный взгляд на данные проблемы. В. Капцов также продолжил сотрудничество со специалистами тех областей, по которым проводятся гигиенические исследования, как это практиковали наши учителя. Например, профессор К. Буштуева детально изучала промышленные технологии, при которых происходил выброс загрязняющих веществ в атмосферный воздух, и вместе с технологами искала пути их минимизации. Профессор С. Черкинский имел не только медицинское, но и техническое образование, предлагая наиболее эффективные и безопасные для здоровья и экосистемы методы очистки сточных вод и т.д. По-

этому логичен творческий союз авторов этой новой книги, где гигиеническая оценка света, включающая его воздействие на биохимические процессы в соединительной ткани глаза и роговице, синтез и функцию мелатонина, окислительный стресс и другие процессы, сочетается с детальным рассмотрением проблем светотехники. Уже в предисловии редакторов обозначена линейка паттернов этой проблемы и данные об интенсивном росте частоты миопии как в России, так и в других странах. Можно согласиться с авторами книги, что они разработали основные законы гигиены света и теоретические основы подбора спектров света, а также разделить их сожаление о прекращении работы лаборатории гигиены освещения (лучистой энергии). Однако стоит заметить, что также ликвидирована лаборатория жилых и общественных зданий, где с гигиенических позиций оценивалась планировка населенных пунктов, лаборатория гигиены строительных материалов и другие лаборатории в научных центрах различных регионов страны.

Начиная с введения, авторы рассматривают мифологию света в древнеегипетской и греческой культуре («для побед в жизни нужно соколиное здоровье и животворящий свет восходящего солнца»), открытие Ньютоном разложения солнечного света, происхождение термина «миопия» и другие факты об этом предмете.

Первая базовая глава построена на анализе и систематизации результатов более 350 исследований, выявивших различные негативные последствия применения светодиодных источников света; приведены правила специального питания при длительной работе за монитором, рассмотрена проблема избыточной дозы синего цвета, о которой писали эти авторы ранее. Учитывая, что эта книга распространяется бесплатно и информации о ее

© Ревич Б.А., 2022

Ревич Борис Александрович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и заведующий лабораторией прогнозирования качества окружающей среды и здоровья населения ИПП РАН (e-mail: brevich@yandex.ru; тел.: 8 (499) 129-18-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7528-6643>).

издании недостаточно, приведем несколько ссылок на предшествующие публикации: Капцов и соавт., 2013, 2014; Дейнего, Капцов, 2014; Капцов, Дейнего, 2016, 2017, и другие<sup>1</sup>. В оглавлении книги название разделов занимает почти две страницы, причем часть текстов крайне интересна для специалистов профилактической медицины в целом – философия гигиениста и характеристики световой среды, гигиена и принципы медицинской деонтологии и другие. Небольшой, но содержательный раздел «Лунный и звездный свет» сочетает научные данные о свете с поэтическими и живописными примерами.

Теоретические аспекты изучаемой проблемы (дефицит электронов как основа патогенеза оксидативного стресса, биохимия соединительной ткани и роговицы и др.) сопровождаются подробным изложением профилактических мероприятий, которые совершенно необходимы в нашей северной стране с огромным дефицитом солнечного света, ультрафиолетовой радиации и соответственно дефицитом прогормона D. Развивающаяся сверхплотная застройка селитебных территорий приводит к недостаточности инсоляции и открытых зеленых пространств, особенно в мегаполисах, а теперь сопровождается и избыточным светом. Авторы книги приводят сведения, что наиболее выражено это явление в больших азиатских городах (первое место занимает Гонконг,

где пока отсутствуют ограничения светового загрязнения), и многие жители таких городов страдают бессонницей. Поэтому некоторые города (Шанхай, Сидней, Лондон) стали сокращать интенсивное ночное освещение, ввели определенные ограничения. Как пишут авторы, «граждане мегаполисов вместо 2500 звезд на небе могут наблюдать только несколько десятков самых ярких». В книге приведены примеры активной деятельности различных стран в целом и городов в частности по снижению светового загрязнения, так, во Франции только наращивалась освещенность многих зданий в центре города, местах расположения памятников архитектуры и других публичных местах, но без гигиенической оценки этого процесса.

В заключительных главах монографии рассмотрены риски здоровью от некоторых типов светодиодных источников света, в том числе влияющих на сетчатку глаза. Эта фундаментальная работа о свете будет интересна не только тем адресатам, которых указали авторы – гигиенистам, профпатологам, специалистам службы труда, но и большому числу людей совершенно разных профессий – биологам, театральным художникам по свету, дизайнерам, архитекторам, проектировщикам объектов здравоохранения, детских учреждений, градостроителям, энергетикам, экономистам.

<sup>1</sup> Функциональное состояние зрительного анализатора при использовании традиционных и светодиодных источников света / В.А. Капцов, Н.Н. Сосунов, И.И. Шищенко, В.С. Викторов, В.Н. Тулушев, В.Н. Дейнего, Е.А. Бухарева, М.А. Мурашова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 4. – С. 120–123; Капцов В.А., Дейнего В.Н. Синий свет светодиодов – новая гигиеническая проблема // Анализ риска здоровью. – 2016. – № 1. – С. 15–25. DOI: 10.21668/health.risk/2016.1.02; Капцов В.А., Дейнего В.Н. Риски развития возрастной макулярной дегенерации и светодиодное освещение // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 4. – С. 127–142. DOI: 10.21668/health.risk/2017.4.14; Дейнего В.Н., Капцов В.А. Гигиена зрения при светодиодном освещении. Современные научные представления // Гигиена и санитария. – 2014. – № 5. – С. 54–58.

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

Первый квартал 2022 г. (20 декабря 2021 г. – 12 марта 2022 г.)

**Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 21.12.2021 № 176 «О внесении изменений в Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 9 июля 2019 г. № 112»**

Уточнен срок действия документов о государственной регистрации парфюмерно-косметической продукции, в отношении которой внесены изменения, подтверждающие ее соответствие обязательным требованиям, установленным техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС 009/2011)». Установлено, что такие документы действительны до 5 мая 2023 г. включительно.

**Решение Коллегии ЕЭК 21.12.2021 № 177 «О внесении изменений в Перечень продукции, в отношении которой подача таможенной декларации сопровождается представлением документа об оценке соответствия (сведений о документе об оценке соответствия) требованиям технического регламента Таможенного союза “О безопасности средств индивидуальной защиты”»**

Внесены изменения в перечень продукции, в отношении которой подача таможенной декларации сопровождается представлением документа об оценке ее соответствия требованиям технического регламента Таможенного союза «О безопасности средств индивидуальной защиты»

**Решение Коллегии ЕЭК от 21.12.2021 № 182 «О порядке введения в действие отдельных требований технического регламента Евразийского экономического союза (ЕАЭС) “О безопасности упакованной питьевой воды, включая природную минеральную воду» (ТР ЕАЭС 044/2017)”»**

Уточнен срок действия документов о государственной регистрации питьевой воды для детского питания, лечебно-столовой и лечебной природной минеральной воды

Установлено, что документы о государственной регистрации питьевой воды для детского питания, лечебно-столовой и лечебной природной минеральной воды, в отношении которой с 1 января 2022 г. вступают в силу требования, установленные для показателей «ОМЧ при 22 °С» и показателей «Ооцисты криптоспоридий», «Цисты лямблий», «Яйца гельминтов» (приложения к ТР ЕАЭС 044/2017), действуют до 31 декабря 2022 г. До 31 декабря 2022 г.

допускаются производство и выпуск в обращение на таможенной территории ЕАЭС упакованной питьевой воды без учета вышеуказанных требований, вступающих в силу с 1 января 2022 г.

**Рекомендация Коллегии ЕЭК от 08.02.2022 № 5 «О подходах к определению понятия “качество товаров (работ, услуг)” в сфере защиты прав потребителей»**

В рамках проведения согласованной политики в сфере защиты прав потребителей государствам-членам ЕАЭС предложены рекомендации по определению понятия «качество товаров (работ, услуг)». Под «качеством товаров (работ, услуг)» понимается совокупность характеристик, обеспечивающих соответствие товаров (работ, услуг): требованиям, установленным актами органов Союза, а также законодательством государств-членов Союза; условиям соответствующего гражданско-правового договора, при отсутствии договора – целям, в которых товары (работы, услуги) обычно используются; информации, представленной в рекламе, на упаковке, маркировке, этикетке, в том числе об их соответствии стандартам. Указанные характеристики не являются исчерпывающими, не исключают друг друга и могут применяться одновременно (при наличии обстоятельств, способствующих их применению).

**Федеральный закон от 30.12.2021 № 446-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об охране окружающей среды” и отдельные законодательные акты Российской Федерации»**

Закон обязывает собственников опасных производственных объектов принимать меры по ликвидации последствий негативного воздействия на окружающую среду. Предусмотрены особенности мер при эксплуатации и выводе из эксплуатации (консервации или ликвидации) объектов I и II классов опасности. За неисполнение требований предусмотрено взимание компенсационного платежа в размере стоимости ликвидационных мероприятий, а в случае неуплаты платежа – приостановка объявления о выплате и выплаты дивидендов. Предусмотрены положения о направлении на природоохранные мероприятия штрафов, средств от платежей по искам о возмещении вреда, причиненного окружающей среде, платы за негативное воздействие на окружающую среду.



**Федеральный закон от 16.02.2022 № 9-ФЗ  
«О внесении изменения в статью 27 Земельного  
кодекса Российской Федерации»**

Снято ограничение на приватизацию земель во втором поясе зон санитарной охраны источников питьевого и хозяйственно-бытового водоснабжения. Соответствующие изменения внесены в подпункт 14 пункта 5 статьи 27 Земельного кодекса РФ, которой устанавливаются ограничения оборотоспособности земельных участков.

**Федеральный закон от 06.03.2022 № 34-ФЗ  
«О проведении эксперимента по ограничению  
выбросов парниковых газов в отдельных субъек-  
тах Российской Федерации»**

С 1 сентября 2022 г. по 31 декабря 2028 г. на территории Сахалинской области будет проводиться эксперимент по ограничению выбросов парниковых газов. Его цель – достижение углеродной нейтральности: на территории Сахалинской области – до 31 декабря 2025 г. На территориях иных субъектов РФ, поэтапно включаемых в эксперимент, – в сроки, установленные путем внесения изменений в Федеральный закон.

В числе задач эксперимента: стимулирование внедрения технологий сокращения выбросов парниковых газов, увеличения их поглощения; формирование системы независимой верификации; создание системы обращения углеродных единиц и единиц выполнения квоты.

**Постановление Правительства РФ от 20.12.2021  
№ 2362 «О внесении изменений в Положение о  
федеральном государственном контроле (над-  
зоре) за соблюдением законодательства Рос-  
сийской Федерации о защите детей от инфор-  
мации, причиняющей вред их здоровью и (или)  
развитию»**

С 1 марта 2022 г. устанавливаются ключевые показатели государственного контроля (надзора) за соблюдением законодательства РФ о защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и (или) развитию. Ключевым показателем для Роспотребнадзора является отношение вреда (ущерба), причиненного в результате нарушения обязательных требований, к общему объему охраняемых законом ценностей.

Приведены формулы расчета ключевых показателей, а также их целевые значения.

**Постановление Правительства РФ от 16.12.2021  
№ 2314 «Об утверждении Правил размещения и  
обновления федеральными органами исполни-  
тельной власти, органами исполнительной вла-  
сти субъектов Российской Федерации, органами  
местного самоуправления или уполномоченными  
ими организациями информации о состоянии  
окружающей среды (экологической информации)  
на официальных сайтах в информационно-**

**телекоммуникационной сети “Интернет” или с  
помощью государственных и муниципальных  
информационных систем, в том числе содержа-  
ния информации о состоянии окружающей среды  
(экологической информации) и формы ее разме-  
щения»**

Установлен порядок размещения и обновления госорганами информации о состоянии окружающей среды. Предусмотрено, что федеральные, региональные и местные власти должны размещать на своих официальных сайтах или с помощью государственных и муниципальных информационных систем экологическую информацию (в том числе сведения о качестве атмосферного воздуха, почвы, водных и лесных ресурсов, о вредных выбросах и сбросах, уровне радиационного фона), которая является общедоступной и предоставляется на безвозмездной основе. Закреплен перечень подлежащей размещению информации, который содержит 82 позиции и закрепляет срок размещения тех или иных сведений, а также определяет ведомства, ответственные за их размещение.

**Постановление Правительства РФ от 25.12.2021  
№ 2480 «О внесении изменений в постановление  
Правительства Российской Федерации от 31 де-  
кабря 2020 г. № 2467»**

Уточнен перечень нормативных правовых актов, содержащих обязательные требования, в отношении которых не применяются положения частей 1, 2 и 3 статьи 15 Федерального закона «Об обязательных требованиях в Российской Федерации». Исключены постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 25 ноября 2002 г. № 40 «О введении в действие санитарных правил “Гигиенические требования к качеству воды нецентрализованного водоснабжения. Санитарная охрана источников. СанПиН 2.1.4.1175-02”» и от 22 октября 2019 г. № 15 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.8.3565-19 “Отдельные санитарно-эпидемиологические требования при оценке шума от пролетов воздушных судов”». Уточнен срок действия отдельных нормативных правовых актов, устанавливающих санитарные правила и нормы.

**Постановление Правительства РФ от 21.01.2022  
№ 28 «О внесении изменений в некоторые акты  
Правительства Российской Федерации»**

Актуализирован порядок лицензирования деятельности в области использования возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных (за исключением случая, если указанная деятельность осуществляется в медицинских целях) и генно-инженерно-модифицированных организмов III и IV степеней потенциальной опасности, осуществляемой в замкнутых системах. Лицензирование деятельности осуществляет Роспотребнадзор и его территориальные органы. Процедура переоформления лицензии

заменена процедурой внесения изменений в реестр лицензий, процедура проверки соответствия соискателя лицензии (лицензиата) лицензионным требованиям – процедурой проведения оценки соблюдения соискателем лицензии (лицензиатом) лицензионных требований. Скорректированы положения о лицензионном контроле.

**Постановление Правительства РФ от 25.01.2022 № 45 «О лицензировании деятельности в области использования источников ионизирующего излучения (генерирующих) (за исключением случая, если эти источники используются в медицинской деятельности)»**

С 1 сентября 2022 г. устанавливается новый порядок лицензирования деятельности в области использования источников ионизирующего излучения (генерирующих). Лицензирование и лицензионный контроль осуществляют Роспотребнадзор и его территориальные органы. Предусмотрены в числе прочего перечень лицензионных требований, предъявляемых к соискателю лицензии (лицензиату) и порядок проведения оценки соответствия соискателя лицензии (лицензиата) указанным требованиям.

**Постановление Правительства РФ от 25.01.2022 № 46 «О лицензировании деятельности в области использования возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных (за исключением случая, если указанная деятельность осуществляется в медицинских целях) и генно-инженерно-модифицированных организмов III и IV степеней потенциальной опасности, осуществляемой в замкнутых системах»**

Актуализирован порядок лицензирования деятельности в области использования возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных (за исключением случая, если указанная деятельность осуществляется в медицинских целях) и генно-инженерно-модифицированных организмов III и IV степеней потенциальной опасности, осуществляемой в замкнутых системах. Уточнены лицензионные требования к соискателю лицензии и установлено, что лицензирование такой деятельности и федеральный государственный лицензионный контроль (надзор) осуществляют Роспотребнадзор и ее территориальные органы.

**Постановление Правительства РФ от 08.02.2022 № 133 «Об утверждении Федеральной научно-технической программы в области экологического развития Российской Федерации и климатических изменений на 2021–2030 годы»**

Утверждена федеральная научно-техническая программа в области экологического развития РФ и климатических изменений на 2021–2030 гг. Цель программы – повышение эффективности научно-технической деятельности в области экологического

развития РФ и климатических изменений. В качестве задач программы определено создание наукоемких технологических решений, направленных на: обеспечение экологической безопасности, улучшение состояния окружающей среды; изучение климата, механизмов адаптации к климатическим изменениям и их последствиям; обеспечение устойчивого и сбалансированного социально-экономического развития РФ с низким уровнем выбросов парниковых газов путем проведения исследований источников эмиссии и поглотителей парниковых газов и принятия мер по уменьшению негативного воздействия таких газов на окружающую среду.

**Постановление Правительства РФ от 18.02.2022 № 206 «О мерах государственного регулирования потребления и обращения веществ, разрушающих озоновый слой»**

Актуализированы меры государственного регулирования потребления и обращения веществ, разрушающих озоновый слой. Из формы отчетности о веществах, разрушающих озоновый слой, исключен раздел, обязывающий юридических лиц и ИП представлять отчетность об использовании таких веществ в действующем оборудовании. Документ дополнен приложением, определяющим значения потенциала глобального потепления регулируемых веществ списка F. Установлено, что указанные значения используются при пересчете в тонны эквивалента CO<sub>2</sub>.

**Постановление Правительства РФ от 03.03.2022 № 286 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации»**

Уточнен порядок принятия решения об установлении, изменении или о прекращении существования санитарно-защитных зон. В соответствии с поправками, указанные решения принимает Роспотребнадзор или его территориальные органы по результатам рассмотрения заявлений об установлении, изменении или о прекращении существования санитарно-защитных зон.

**Постановление Правительства РФ от 10.03.2022 № 336 «Об особенностях организации и осуществления государственного контроля (надзора), муниципального контроля»**

Введен мораторий на проведение плановых проверок ЮЛ / ИП в 2022 г. Установлено, что проведение запланированных на 2022 г. контрольных мероприятий допускается только в определенных случаях в рамках санитарно-эпидемиологического контроля (надзора), пожарного надзора, надзора в области промышленной безопасности, а также государственного ветеринарного контроля (надзора). Определены исключительные основания проведения в 2022 г. внеплановых контрольных мероприятий: непосредственная угроза причинения вреда жизни и тяжкого вреда здоровью граждан, непосредственная угроза обороне страны и безопасно-

сти государства и непосредственная угроза возникновения чрезвычайных ситуаций природного или техногенного характера.

**Приказ Роспотребнадзора от 17.12.2021 № 787 «Об утверждении Программы профилактики рисков причинения вреда (ущерба) охраняемым законом ценностям по федеральному государственному санитарно-эпидемиологическому контролю (надзору) на 2022 год»**

Программа определяет виды профилактических мероприятий, направленные на предупреждение нарушений санитарно-эпидемиологических требований, обязательных требований в области качества и безопасности пищевой продукции, требований, установленных техническими регламентами, Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору. Определены в том числе: перечень профилактических мероприятий; показатели эффективности и результативности мероприятий Программы; перечень и сроки (периодичность) проведения профилактических мероприятий.

**Приказ Роспотребнадзора от 23.12.2021 № 804 «Об утверждении индикатора риска нарушения обязательных требований при осуществлении федерального государственного контроля (надзора) в области защиты прав потребителей»**

Установлено, что индикатором риска нарушения обязательных требований при осуществлении федерального государственного контроля (надзора) в области защиты прав потребителей является поступление сведений о наличии в гражданском обороте товаров, на которых (а равно на этикетках, упаковках, документации, в предложениях о продаже товаров, а также в объявлениях, на вывесках и в рекламе, в сети «Интернет», в том числе в доменном имени и при других способах адресации) содержится либо предположительно содержится незаконное воспроизведение средства индивидуализации (использование чужого товарного знака, наименования места происхождения товара или сходных с ними обозначений для однородных товаров).

**Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 14.12.2021 № 37 «О внесении изменения в постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 3 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 2.1.3684-21 “Санитарно-эпидемиологические требования 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”»**

**Зарегистрировано в Минюсте России 30.12.2021 № 66692.**

До 1 января 2025 г. продлено действие ряда санитарных правил и норм, в частности СанПиН 2.2.1/2.1.1.1200-03 «Санитарно-защитные зоны и санитарная классификация предприятий, сооружений и иных объектов»; СП 2.1.4.2625-10 «Зоны санитарной охраны источников питьевого водоснабжения г. Москвы»; СанПиН 2.1.4.1110-02 «2.1.4. Питьевая вода и водоснабжение населенных мест. Зоны санитарной охраны источников водоснабжения и водопроводов питьевого назначения. Санитарные правила и нормы».

**Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 14.02.2022 № 6 «О внесении изменения в санитарные правила и нормы СанПиН 2.1.3684-21 “Санитарно-эпидемиологические требования 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”», утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 3»**

До 1 марта 2027 г. продлены ограничения по допуску на лечебные пляжи

Установлено, что до 1 марта 2027 г. (ранее – до 1 марта 2022 г.) доступ на территорию пляжа, размещенного на участке берега природного или искусственного водоема, водотока, моря или его отдельной части, используемого санаторно-курортными организациями (далее – лечебный пляж), осуществляется в порядке и на условиях, определенных санаторно-курортными организациями. Доступ на лечебный пляж для лиц, не являющихся получателями услуг или работниками санаторно-курортных организаций, должен быть ограничен в соответствии с требованиями законодательства РФ.

**МР 2.6.1.0257-21. 2.6.1. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Проведение радиационно-гигиенической паспортизации. Методические рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 01.09.2021)**

Введены взамен методических указаний «Порядок заполнения и ведения радиационно-гигиенических паспортов организаций и территорий», утвержденных заместителем Главного государственного санитарного врача Российской Федерации 30.12.1997 № МУ-177-112. Определяют порядок заполнения радиационно-гигиенических паспортов ЮЛ/ИП, осуществляющих обращение с техногенными источниками ионизирующего излучения и содержащими их изделиями и радиационно-гигиенических паспортов территорий субъектов РФ.

**МР 3.1.0272-22. «3.1. Профилактика инфекционных болезней. Молекулярно-генетический мониторинг штаммов возбудителя новой коронавирусной инфекции. Методические рекомендации»** (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.01.2022)

Описаны основные принципы организации и проведения молекулярно-генетического мониторинга штаммов возбудителя новой коронавирусной инфекции, циркулирующих на территории РФ. Методические рекомендации содержат в том числе: требования к сопроводительной информации о предоставляемом материале, к транспортированию материала; алгоритм дифференциации генетических вариантов вируса SARS-COV-2. Приоритетные критерии для забора материала для секвенирования, в том числе: от лиц, прибывших из-за рубежа; от лиц, инфицированных (с признаками и без признаков заболевания) спустя 30 и более суток после вакцинации; от детей и подростков до 17 лет с клиническими признаками заболевания, и др.

**МР 3.1.0276-22. «3.1. Профилактика инфекционных болезней. Особенности проведения противоэпидемических мероприятий в условиях эпидемического процесса, вызванного новым геновариантом коронавируса “Омикрон”. Методические рекомендации»** (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 28.02.2022)

Опубликованы обновленные методические рекомендации по проведению противоэпидемических мероприятий в условиях распространения штамма коронавируса «Омикрон». В числе рекомендаций остаются ношение гигиенических масок для защиты органов дыхания, осуществление дезинфекции помещений и проведение термометрии. Ограничения по заполняемости театров, кинозалов и общепита в документе отсутствуют.

**МР 2.3.0274-22. «2.3. Гигиена питания. Подготовка и проведение мониторинга питания обучающихся общеобразовательных организаций. Методические рекомендации»** (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 20.01.2022)

МР 2.3.0274-22 введены взамен МР 2.3.0237-21 «Подготовка и проведение мониторинга состояния питания обучающихся в общеобразовательных организациях» (утвержденных руководителем Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 12.03.2021). Предназначены для территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора, научно-исследовательских организаций Роспотребнадзора, принимающих участие в реализации федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» национального проекта «Демография».

**МР 3.1.0277-22. «3.1. Профилактика инфекционных болезней. Особенности организации работы вахтовым методом и в строительной отрасли в условиях эпидемического процесса, вы-**

**званного новым геновариантом коронавируса “Омикрон”. Методические рекомендации»** (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.03.2022)

Опубликованы рекомендации по организации работы вахтовым методом и в строительной отрасли в условиях распространения штамма коронавируса «Омикрон». При размещении вахтовых работников, а также иностранцев, привлекаемых для работы в строительную отрасль, в местах временного пребывания рекомендуется проводить исследования на COVID-19 любым из методов, определяющих антиген возбудителя или генетический материал возбудителя; работников с положительным результатом исследования изолировать, организовать в отношении них и контактных с ними лиц проведение мероприятий, предусмотренных СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»; работников с отрицательным результатом исследования направлять к месту осуществления трудовой деятельности без ограничений.

**МУ 2.6.1.3700-21. «2.6.1. Гигиена. Радиационная гигиена. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Оценка и учет эффективных доз у пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований. Методические указания»** (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 31.08.2021)

Утверждены методические указания по оценке эффективных доз пациентов при проведении радионуклидных диагностических исследований с введением в организм пациентов радиофармацевтических лекарственных препаратов. Указания распространяются на радионуклидные диагностические исследования, выполняемые методами сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, в том числе и совмещенных с компьютерной томографией.

**Письмо Роспотребнадзора от 21.12.2021 № 02/26481-2021-32 «Об использовании в работе среднегодовых предельно допустимых концентраций»**

Среднегодовые гигиенические нормативы (ПДК<sub>ср</sub>) в настоящее время не используются при: расчетах размеров санитарно-защитных зон; обосновании нормативов допустимых выбросов вредных веществ в атмосферный воздух.

**Информация Роспотребнадзора «О соблюдении температурного режима на социальных объектах»**

Разъяснены особенности соблюдения температурного режима на социальных объектах в период эпидемического подъема заболеваемости ОРВИ и гриппом. Приведены гигиенические нормативы температуры воздуха в дошкольных и общеобразовательных организациях, в палатах лечебно-профи-

лактических учреждений, в помещениях для отдыха и игр в организациях для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, в организациях социального обслуживания лиц пожилого возраста, лиц с ограниченными возможностями здоровья и инвалидов.

**Приказ Минздрава России от 27.01.2022 № 29 «Об утверждении перечня индикативных показателей, применяемых при осуществлении федерального государственного санитарно-эпидемиологического контроля (надзора)»**

Установлено, что индикативными показателями, применяемыми при осуществлении федерального государственного санитарно-эпидемиологического контроля (надзора), являются за отчетный период: количество плановых и внеплановых контрольных (надзорных) мероприятий; общее количество контрольных (надзорных) мероприятий с взаимодействием; количество контрольных (надзорных) мероприятий, проведенных с использованием средств дистанционного взаимодействия; количество контрольных (надзорных) мероприятий, по результатам которых выявлены нарушения обязательных требований; сумма административных штрафов, наложенных по результатам контрольных (надзорных) мероприятий.

**Приказ Минздрава России от 27.01.2022 № 30н «Об утверждении индикатора риска нарушения обязательных требований при осуществлении федерального государственного санитарно-эпидемиологического контроля (надзора)»**

Установлено, что индикатором риска нарушения обязательных требований при осуществлении федерального государственного санитарно-эпидемиологического контроля (надзора) является обнаружение химического вещества в концентрации, превышающей верхнюю 95-процентную доверительную

границу среднесезонного уровня, в двух пробах питьевой воды, последовательно отобранных в мониторинговой точке объекта контроля с интервалом не менее чем 10 дней при проведении социально-гигиенического мониторинга.

**Приказ Минприроды России от 17.02.2022 № 106 «Об утверждении методики определения высокого и очень высокого загрязнения атмосферного воздуха»**

С 1 сентября 2022 г. подлежит применению методика определения высокого и очень высокого загрязнения атмосферного воздуха. Методика предназначена для определения загрязнения атмосферного воздуха как высокого и очень высокого в целях установления городов, дополнительно включаемых в эксперимент по квотированию выбросов загрязняющих веществ (за исключением радиоактивных веществ) в атмосферный воздух на основе сводных расчетов загрязнения атмосферного воздуха. Определено, что загрязнение атмосферного воздуха в городе определяется как высокое и очень высокое, если такое загрязнение устанавливалось не менее трех лет в течение пятилетнего периода, предшествующего году определения такого загрязнения.

**Письмо Минпросвещения России от 15.02.2022 № АЗ-116/03 «О соблюдении требований постановлений Главного государственного санитарного врача Российской Федерации»**

Минпросвещения РФ: образовательная организация вводит и снимает карантин по решению органа местного самоуправления на основании предписания (предложения) территориального органа Роспотребнадзора. Документом перечислены санитарно-противоэпидемические мероприятия по предупреждению распространения гриппа и ОРВИ, которые дополнительно проводятся в учреждениях, организациях и предприятиях на территории субъекта РФ.



