

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, 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 27.12.2022.  
Формат 90×60/8.  
Усл. печ. л. 25,0.  
Заказ № 225/2022.  
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 – акад. 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. Ревазова – 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. Спирин – 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)

4

Октябрь 2022 декабрь



## 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, Д.А. Кирьянов, Д.В. Горьев*  
НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИОРИТЕТНЫХ ВЕЩЕСТВ,  
ОБЪЕКТОВ КВОТИРОВАНИЯ И НАПРАВЛЕНИЙ  
ДЕЙСТВИЙ ПО СНИЖЕНИЮ АЭРОГЕННЫХ РИСКОВ  
ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ  
ПОЛНОМОЧИЙ САНИТАРНОЙ СЛУЖБЫ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*С.В. Клейн, Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, М.В. Глухих*  
ОЖИДАЕМАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ  
В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ САНИТАРНО-  
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ И ОБРАЗА  
ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ. РЕЗЕРВЫ УПРАВЛЕНИЯ

#### ОЦЕНКА РИСКА В ГИГИЕНЕ

*Д.А. Кирьянов, М.Р. Камалтдинов, М.Ю. Цинкер,  
С.В. Бабина, С.В. Клейн, А.М. Андришунас*  
ПАРАМЕТРИЗАЦИЯ ЗАВИСИМОСТЕЙ МЕЖДУ  
ФАКТОРАМИ РИСКА И ЗДОРОВЬЕМ НАСЕЛЕНИЯ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО  
ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

*Е.Т. Токбергенов, А.Т. Досмухаметов, А.К. Аскаров,  
М.К. Амрин, Д.М. Аскаров, Ж.Б. Бейсенбинова*  
ОЦЕНКА АЭРОГЕННОГО РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ  
НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В РЕГИОНЕ  
РАСПОЛОЖЕНИЯ УЛЬБИНСКОГО  
МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ЗАВОДА

*Н.О. Барнова, А.В. Мельцер, Ю.В. Дадали,  
И.Ш. Якубова, М.А. Андреева*  
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СКОРОСТИ  
ЭМИССИИ АММИАКА ВО ВНОВЬ ВЫСТРОЕННЫХ  
ЗДАНИЯХ

*О.Ю. Милушкина, Н.А. Скоблина, Ю.П. Пивоваров,  
С.В. Маркелова, Э. Меттини, О.В. Иевлева, А.А. Татаринчик*  
РЕЖИМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ  
УСТРОЙСТВ ОБУЧАЮЩИМИСЯ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ  
СРЕДСТВАМИ ГИГИЕНИЧЕСКОГО ВОСПИТАНИЯ

*Д.А. Эйфельд, О.Ю. Устинова, Н.В. Зайцева, А.А. Савочкина*  
ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ОПАСНОСТИ ВЛИЯНИЯ  
РИСК-ИНДУЦИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА И СРЕДЫ ОБИТАНИЯ  
НА СОМАТИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ УЧАЩИХСЯ ШКОЛ  
РАЗЛИЧНОГО ТИПА

*И.Б. Седова, З.А. Чалый, Н.Р. Ефимочкина, И.Е. Соколов,  
В.А. Кольцов, Т.В. Жидехина, С.А. Шевелева, В.А. Тутельян*  
ЗАГРЯЗНЕННОСТЬ МИКОТОКСИНАМИ СВЕЖИХ ЯГОД  
И ПЛОДОВ, РЕАЛИЗУЕМЫХ НА ПОТРЕБИТЕЛЬСКОМ  
РЫНКЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕГИОНА РОССИИ

*А.С. Фазльева, Р.А. Даукаев, Д.О. Каримов,  
С.Р. Афонкина, Г.Р. Аллаярова, Э.А. Аухадиева*  
РИСКИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ,  
ОБУСЛОВЛЕННЫЕ КОНТАМИНАЦИЕЙ ПИЩЕВЫХ  
ПРОДУКТОВ МЕСТНОГО ПРОИЗВОДСТВА

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

4 *N.V. Zaitseva, I.V. May, D.A. Kiryanov, D.V. Goryaev*  
SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF PRIORITY  
CHEMICALS, OBJECTS FOR SETTING QUOTAS AND  
TRENDS IN MITIGATING AIRBORNE PUBLIC HEALTH  
RISKS WITHIN ACTIVITIES PERFORMED BY THE  
SANITARY SERVICE OF THE RUSSIAN FEDERATION

18 *S.V. Kleyn, G.G. Onishchenko, N.V. Zaitseva, M.V. Glukhikh*  
LIFE EXPECTANCY AT BIRTH IN RF REGIONS  
WITH DIRIMENT SANITARY-EPIDEMIOLOGICAL  
WELLBEING AND DIFFERENT LIFESTYLES.  
MANAGEMENT RESERVES

#### RISK ASSESSMENT IN HYGIENE

33 *D.A. Kiryanov, M.R. Kamaltdinov, M.Yu. Tsinker,  
S.V. Babina, S.V. Kleyn, A.M. Andrishunas*  
PARAMETERIZATION OF RELATIONSHIPS BETWEEN  
RISK FACTORS AND PUBLIC HEALTH UNDER  
CHRONIC EXPOSURE TO COMPLEX AMBIENT AIR  
POLLUTION

45 *E.T. Tokbergenov, A.T. Dosmukhametov, K.A. Askarov,  
M.K. Amrin, D.M. Askarov, Z.B. Beisenbinova*  
ASSESSMENT OF AEROGENIC RISKS FOR PEOPLE  
LIVING IN CLOSE PROXIMITY TO ULBA  
METALLURGICAL PLANT

56 *N.O. Barnova, A.V. Meltser, Y.V. Dadali,  
I.S. Iakubova, M.A. Andreeva*  
MATHEMATICAL MODELING OF AMMONIA  
EMISSION RATE IN NEWLY CONSTRUCTED  
BUILDINGS

64 *O.Yu. Milushkina, N.A. Skobolina, Yu.P. Pivovarov,  
S.V. Markelova, E. Mettini, O.V. Ievleva, A.A. Tatarinchik*  
ROUTINE USE OF MOBILE ELECTRONIC DEVICES  
BY SCHOOLCHILDREN AND STUDENTS AND ITS  
CORRECTION BY HYGIENIC EDUCATION

72 *D.A. Eisfeld, O.Yu. Ustinova, N.V. Zaitseva, A.A. Savochkina*  
ASSESSMENT OF POTENTIAL HAZARDS POSED BY  
INFLUENCE OF RISK-INDUCING ENVIRONMENTAL  
FACTORS AND FACTORS RELATED TO THE  
EDUCATIONAL PROCESS ON SOMATIC HEALTH  
OF SCHOOLCHILDREN IN DIFFERENT SCHOOLS

87 *I.B. Sedova, Z.A. Chalyy, N.R. Efimochkina, I.E. Sokolov,  
V.A. Koltsov, T.V. Zhidekhina, S.A. Sheveleva, V.A. Tutelyan*  
MYCOTOXIN CONTAMINATION OF FRESH BERRIES  
AND FRUITS MARKETING IN THE CENTRAL REGION  
OF RUSSIA

100 *A.S. Fazlieva, R.A. Daukaev, D.O. Karimov,  
S.R. Afonkina, G.R. Allayarova, E.A. Aukhadieva*  
PUBLIC HEALTH RISKS CAUSED  
BY CONTAMINATION OF LOCAL FOOD PRODUCTS

С.Е. Зеленкин, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, В.М. Чигвинцев,  
О.Ю. Устинова, В.А. Фокин, Д.В. Суворов, Е.В. Федоренко  
О ДОСТАТОЧНОСТИ ОБОСНОВАНИЯ МАКСИМАЛЬНОГО  
ДОПУСТИМОГО УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ  
ЗИЛПАТЕРОЛА В МЯСНОЙ ПРОДУКЦИИ

Н.В. Власова, Л.М. Масыгутова, Е.Р. Абдрахманова,  
Л.А. Рафикова, Г.М. Чудновец  
К ОЦЕНКЕ ИНДЕКСА НАКОПЛЕНИЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕ-  
СКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ КОМПЛЕКСА  
НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ  
ФАКТОРОВ НА ОРГАНИЗМ МЕТАЛЛУРГОВ

#### ОЦЕНКА РИСКА В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

К.В. Жуков, Д.Н. Никитин, Д.В. Коврижных,  
Д.В. Викторов, А.В. Топорков  
РАЗРАБОТКА КОНЦЕПТУАЛЬНОЙ СХЕМЫ ПРОГНОЗНО-  
АНАЛИТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ  
ЛИХОРАДКОЙ ЗАПАДНОГО НИЛА НА ОСНОВЕ  
ОЦЕНКИ ПРИРОДНО-КЛИМАТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ  
(НА ПРИМЕРЕ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ)

#### ОЦЕНКА РИСКА В ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.Б. Новаков, О.Н. Новакова, М.И. Чурносков  
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА NFAT5 КАК ФАКТОР РИСКА  
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА  
В.Ф. Садыков, Р.А. Полтавцева, А.В. Чаплыгина, Н.В. Бобкова  
ИММУННЫЙ СТАТУС И СПЕКТР ЦИТОКИНОВ КАК  
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РИСКА ТЯЖЕЛОГО  
ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ  
С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

А.Г. Кучумов, М.Р. Камалтдинов, А.Р. Хайрулин,  
М.В. Кочергин, М.И. Шмурак  
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЕ 0D–3D-МОДЕЛИРОВАНИЕ  
ТЕЧЕНИЯ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ  
ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКОВ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

#### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

К.Г. Старкова, О.В. Долгих, Т.А. Легостаева, В.М. Ухабов  
РИСК ФОРМИРОВАНИЯ АЛЛЕРГИИ И ЕЕ ИММУННЫЕ  
ФЕНОТИПЫ У ДЕТЕЙ С ПОЛИМОРФИЗМОМ  
ГЕНА MMP9 Q279R

Э.Р. Кудояров, Д.О. Каримов, А.Б. Бакиров,  
Г.Ф. Мухаммадиева, Л.К. Каримова, Р.Р. Галимова  
ОЦЕНКА РИСКА НАРУШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ  
ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИКОВ  
ПРОИЗВОДСТВА БУТИЛОВОГО КАУЧУКА С УЧЕТОМ  
АНАЛИЗА ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА rs1052133  
ГЕНА OGG1

#### АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Т.В. Мажеева, С.Э. Дубенко, Ю.С. Чернова, И.А. Носова  
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РИСКА  
ЗДОРОВЬЮ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ  
УСЛОВИЯМИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ПИТАНИЕМ  
(СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

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

109 S.E. Zelenkin, P.Z. Shur, D.A. Kiryanov, V.M. Chigvintsev,  
O.Yu. Ustinova, V.A. Fokin, D.V. Suvorov, E.V. Fedorenko  
ON SUFFICIENT SUBSTANTIATION FOR MAXIMUM  
PERMISSIBLE LEVEL OF ZILPATEROL IN MEAT  
PRODUCTS

117 N.V. Vlasova, L.M. Masyagutova, E.R. Abdrakhmanova,  
L.A. Rafikova, G.M. Chudnovets  
ASSESSING INDEX OF ACCUMULATED  
CYTOGENETIC DISORDERS IN WORKERS EMPLOYED  
IN METALLURGY UNDER EXPOSURE TO ADVERSE  
OCCUPATIONAL FACTORS

#### HEALTH RISK ANALYSIS IN EPIDEMIOLOGY

124 K.V. Zhukov, D.N. Nikitin, D.V. Kovrizhnykh,  
D.V. Viktorov, A.V. Toporkov  
A CONCEPTUAL SCHEME OF A PREDICTIVE-  
ANALYTICAL MODEL FOR DESCRIBING INCIDENCE  
OF WEST NILE FEVER BASED ON WEATHER  
AND CLIMATE ESTIMATION (EXEMPLIFIED  
BY THE VOLGOGRAD REGION)

#### RISK ASSESSMENT IN PUBLIC HEALTHCARE

137 V.B. Novakov, O.N. Novakova, M.I. Churnosov  
NFAT5 GENE POLYMORPHISM AS A RISK FACTOR  
OF KNEE OSTEOARTHRITIS

148 V.F. Sadykov, R.A. Poltavtseva, A.V. Chaplygina, N.V. Bobkova  
IMMUNE STATUS AND CYTOKINE SPECTRUM  
AS PREDICTORS OF THE RISK OF SEVERE DISEASE  
AND PERFORMANCE INDICATORS OF INTENSIVE  
THERAPY IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS  
INFECTION COVID-19

159 A.G. Kuchumov, M.R. Kamaltdinov, A.R. Khairulin,  
M.V. Kochergin, M.I. Shmurak  
PATIENT-SPECIFIC 0D-3D MODELING OF BLOOD  
FLOW IN NEWBORNS TO PREDICT RISKS  
OF COMPLICATIONS AFTER SURGERY

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

168 K.G. Starkova, O.V. Dolgikh, T.A. Legostaeva, V.M. Ukhov  
RISK OF ALLERGY AND ITS IMMUNE PHENOTYPES  
IN CHILDREN WITH MMP9 Q279R GENE  
POLYMORPHISM

177 E.R. Kudoyarov, D.O. Karimov, A.B. Bakirov,  
G.F. Mukhammadieva, L.K. Karimova, R.R. Galimova  
ASSESSING RISKS OF FUNCTIONAL DISORDERS OF  
HEPATOBIILIARY SYSTEM IN WORKERS EMPLOYED  
AT BUTYL RUBBER PRODUCTION ALLOWING FOR  
ANALYSIS OF THE OGG1 GENE POLYMORPHIC  
VARIANT rs1052133

#### ANALYTICAL REVIEWS

186 T.V. Mazhaeva, S.E. Dubenko, J.S. Chernova, I.A. Nosova  
MOLECULAR AND GENETIC ASPECTS OF HEALTH  
RISKS AND THEIR ASSOCIATION WITH ADVERSE  
ENVIRONMENTAL CONDITIONS AND DIETS  
(SYSTEMIC REVIEW)

198 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 614.7  
DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.01

Читать  
онлайн



Научная статья

## НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИОРИТЕТНЫХ ВЕЩЕСТВ, ОБЪЕКТОВ КВОТИРОВАНИЯ И НАПРАВЛЕНИЙ ДЕЙСТВИЙ ПО СНИЖЕНИЮ АЭРОГЕННЫХ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ПОЛНОМОЧИЙ САНИТАРНОЙ СЛУЖБЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Н.В. Зайцева<sup>1</sup>, И.В. Май<sup>1</sup>, Д.А. Кирьянов<sup>1</sup>, Д.В. Горяев<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю, Россия, 660049, г. Красноярск, ул. Каратанова, 21

*Исследование выполнялось в связи с актуализацией задач управления качеством атмосферного воздуха в крупных промышленных городах страны, в том числе в рамках федерального проекта «Чистый воздух» и системы квотирования выбросов.*

*Разработаны научно-методические подходы, обеспечивающие реализацию функций и полномочий Роспотребнадзора по управлению качеством атмосферного воздуха, в том числе в рамках проекта «Чистый воздух». При этом учитывали, что исходными данными для всей системы квотирования выбросов являются сводные расчеты рассеивания примесей. Исследования ориентировались на структуру входных и выходных данных программы расчета загрязнения атмосферы «Эколог-Город», реализующей стандартизованные в России методы диффузии выбросов в атмосфере. Расчеты выполняли в точках на жилых территориях города. Учитывали не менее 20 основных вкладов источников в концентрации каждого вещества в каждой расчетной точке. Оценку аэрогенного риска здоровью выполняли в соответствии с актуальными методическими документами. В качестве критериев допустимого (приемлемого) риска принимали: канцерогенный риск – на уровне  $1,0 \cdot 10^{-4}$ ; неканцерогенный хронический и / или острый риск – на уровне индекса опасности для веществ с односторонним действием, равным 3,0. Для решения задачи обоснования оптимальных направлений регулирующих воздействий по минимизации рисков здоровью через снижение выбросов в атмосферу использован метод ветвей и границ линейного программирования.*

*Разработан принципиальный алгоритм определения перечня приоритетных загрязняющих веществ, перечня квотируемых объектов и обоснования оптимальных направлений регулирующих воздействий по снижению аэрогенных рисков здоровью населения. К приоритетным предлагается относить вещества, по которым регистрируются превышения гигиенических нормативов и которые в сумме формируют не менее 95 % вклада в неприемлемый риск для здоровья в отношении критических органов или систем хотя бы в одной расчетной точке. К приоритетным относятся объекты, которые формируют суммарно превышения гигиенических нормативов и более 95 % недопустимого риска для здоровья. Предложен и апробирован инструмент выбора оптимальных направлений регулирующих действий по системе гигиенических критериев, включая критерии риска для здоровья населения.*

*Предложенные подходы обеспечивают функции и полномочия санитарной службы в части контроля безопасного качества атмосферного воздуха, позволяя на единой методической основе для всех городов, в том числе включенных в проект «Чистый воздух», определять приоритетные вещества и объекты для последующего квотирования. Разработанный подход позволяет оценить адекватность направлений природоохранных мероприятий характеру и уровням риска для здоровья населения.*

**Ключевые слова:** риск здоровью, выбросы в атмосферу, регулирование, федеральный проект «Чистый воздух», приоритетные вещества, приоритетные объекты квотирования, аэрогенный риск, линейное программирование.

© Зайцева Н.В., Май И.В., Кирьянов Д.А., Горяев Д.В., 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>).

**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>).

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

Обеспечение качества атмосферного воздуха, при котором не формируются неприемлемые риски для здоровья населения, отсутствуют факты причинения вреда здоровью или иные нарушения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, рассматривается как важнейшая стратегическая задача развития страны, требующая межведомственного взаимодействия органов власти всех уровней.

Федеральный проект «Чистый воздух» имеет целью кардинальное снижение уровня загрязнения атмосферного воздуха в крупных промышленных центрах (на момент старта проекта в него были включены 12 городов<sup>1</sup>; в 2022 г. список городов-участников проекта увеличился еще на 29<sup>2</sup>).

Для обеспечения снижения уровня загрязнения атмосферного воздуха с 1 января 2020 г. в соответствии с Федеральным законом от 26.07.2019 № 195-ФЗ<sup>3</sup> проводится эксперимент по квотированию выбросов, который с учетом поправок Федерального закона от 26.03.2022 № 71-ФЗ<sup>4</sup> планируется завершить 31 декабря 2026 г. Таким образом, проект «Чистый воздух» и эксперимент по квотированию выбросов тесно связаны между собой [1, 2].

Квотирование рассматривается как особый порядок регулирования выбросов с учетом целевых показателей их сокращения, а также введения для предприятий – участников эксперимента квот на выбросы по приоритетным атмосферным загрязнителям на основе сводных расчетов<sup>5</sup>.

Введение в нормативную базу понятия «приоритетные загрязняющие вещества» является крайне важным шагом в развитии всей системы регулиро-

вания выбросов. Прежде всего, это связано с тем, что совокупно промышленные предприятия, автомобильный (в отдельных городах и железнодорожный) транспорт и автономные источники теплоснабжения выбрасывают в атмосферу городов десятки, а то и сотни химических примесей. Например, в атмосферный воздух г. Читы ежегодно выбрасывается более 130 веществ от 211 промышленных предприятий [3], в г. Нижнем Тагиле – порядка 166 веществ [4], в г. Норильске – 107 наименований выбрасываемых примесей [5] и т.п. В связи с этим обоснование наиболее эффективных действий по снижению загрязнения всегда являлось важной научно-методической задачей.

Для ранжирования, приоритизации выбросов на территории в целях государственного управления предлагались и использовались самые разные подходы. Приоритетными, независимо от фактических масс выброса, в ряде случаев считали примеси, включенные в различные международные и отечественные нормативные, инструктивные или информационные документы. К таким документам можно отнести списки приоритетных веществ, публикуемые Агентством по токсическим веществам<sup>6</sup>, Приказ Минприроды РФ «О Порядке установления источников выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферный воздух, подлежащих государственному учету и нормированию, и о Перечне вредных (загрязняющих) веществ, подлежащих государственному учету и нормированию»<sup>7</sup>, Письмо Минздрава РФ о списке приоритетных веществ, содержащихся в окружающей среде, и их влиянии на здоровье населения<sup>8</sup>, Руководство

<sup>1</sup> Федеральный проект «Чистый воздух» [Электронный ресурс] // Министерство природных ресурсов и экологии Российской Федерации. – URL: <https://www.mnr.gov.ru/activity/clean-air/> (дата обращения: 15.09.2022).

<sup>2</sup> О распространении эксперимента по квотированию выбросов загрязняющих веществ на городские поселения и городские округа с высоким и очень высоким загрязнением атмосферного воздуха: Протокол совещания у заместителя Председателя Правительства РФ В.В. Абрамченко от 18 ноября 2021 г. № BA-П11-77пр. – М., 2021.

<sup>3</sup> О проведении эксперимента по квотированию выбросов загрязняющих веществ и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части снижения загрязнения атмосферного воздуха: Федеральный закон от 26.07.2019 № 195-ФЗ [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201907260064> (дата обращения: 15.09.2022).

<sup>4</sup> О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации: Федеральный закон от 26.03.2022 № 71-ФЗ [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202203260008> (дата обращения: 15.09.2022).

<sup>5</sup> Об утверждении правил квотирования выбросов загрязняющих веществ (за исключением радиоактивных веществ) в атмосферный воздух: Приказ Минприроды России от 29.11.2019 № 814 [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912260045> (дата обращения: 15.09.2022).

<sup>6</sup> Support Document to the 2022 Substance Priority List (Candidates for Toxicological Profiles) [Электронный ресурс] // Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Human Health Sciences. – USA, Atlanta, 2022. – 12 p. – URL: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/resources/ATSDR-2022-SPL-Support-Document-508.pdf> (дата обращения: 02.10.2022).

<sup>7</sup> О Порядке установления источников выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферный воздух, подлежащих государственному учету и нормированию, и о Перечне вредных (загрязняющих) веществ, подлежащих государственному учету и нормированию: Приказ Минприроды РФ от 31.12.2010 № 579 (зарегистрировано в Минюсте РФ 09.02.2011 № 19753) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=229990> (дата обращения: 18.08.2022).

<sup>8</sup> О списке приоритетных веществ, содержащихся в окружающей среде, и их влиянии на здоровье населения: Письмо Департамента Госсанэпиднадзора Минздрава РФ от 07.08.1997 № 11/109-111 [Электронный ресурс] // Библиотека нормативной документации. – URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293737/4293737491.htm> (дата обращения: 03.09.2022).

по контролю загрязнения атмосферы РД 52.04.186-89<sup>9</sup> и прочие.

Применялся выбор приоритетов по вкладу в суммарную валовую массу выбросов, по рангу числового значения отношения масс выбросов и предельно допустимым концентрациям или комплексным индексам загрязнения атмосферы [6, 7], по наличию у химических веществ мутагенных, канцерогенных, тератогенных свойств [8]. С появлением российского «Руководства по оценке риска здоровью населения при воздействии веществ, загрязняющих окружающую среду»<sup>10</sup> широко распространилась практика выделения приоритетных веществ по величине индекса опасности, при определении которого учитываются референтные уровни химического вещества и задаваемые весовые коэффициенты для оценки канцерогенных и / или неканцерогенных эффектов [9, 10].

Федеральный закон 195-ФЗ «О проведении эксперимента...» однозначно определяет, что *«приоритетные загрязняющие вещества – загрязняющие вещества, выбросы которых влияют на превышение гигиенических нормативов качества атмосферного воздуха, создают риски для здоровья человека на территориях эксперимента»*. Таким образом, необходимым является установление строгого порядка определения приоритетов по критерию риска для здоровья.

Поскольку сокращение выбросов приоритетных веществ должно осуществляться на конкретных объектах, не менее важной задачей становится определение приоритетных источников этих веществ и их вклада в загрязнение.

Решение обеих задач – определение перечней приоритетных веществ и участие в обосновании перечней приоритетных объектов – Федеральный закон от 26 июля 2019 г. № 195-ФЗ относит к полномочиям, возложенным на федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор статьей<sup>11</sup>.

Вместе с тем следует отметить, что Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»<sup>12</sup> наделяет главных государственных санитарных врачей и их заместителей полномочиями по внесению в органы всех уровней

предложений о реализации мер по улучшению санитарно-эпидемиологической обстановки, охране и укреплению здоровья населения. Данные полномочия целесообразно и важно реализовывать, в том числе в ходе реализации проекта «Чистый воздух». Последнее связано еще и с тем, что нормативные и методические документы по системе квотирования не предусматривают оценку остаточного риска для здоровья или оценку эффективности реализуемых мероприятий по критериям здоровья населения. Отсутствие такой оценки может иметь следствием недостаточные или избыточные затраты хозяйствующих субъектов на низкорезультативные мероприятия и / или снижение социальной и медико-демографической значимости принимаемых решений [11, 12]. Вместе с тем представляется целесообразной не только оценка уже реализованных мероприятий, но и упреждающий анализ планов и программ мероприятий на предмет соответствия предполагаемых мер структуре, уровню и пространственному распределению рисков для здоровья населения на территории.

Развитие теоретических основ решения оптимизационных задач при нормировании выбросов описано и практическое воплощение получило в трудах Главной геофизической обсерватории им. А.И. Воейкова [13, 14].

**Цель исследования** – разработка научно-методических подходов, обеспечивающих реализацию функций и полномочий Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по обеспечению безопасного качества атмосферного воздуха, в том числе в рамках проекта «Чистый воздух».

**Материалы и методы.** Методические подходы разрабатывали с учетом того, что базовыми исходными данными для всей системы принятия решений при регулировании выбросов через инструменты квотирования являются сводные расчеты рассеивания примесей.

В ходе исследования ориентировались на структуру входных и выходных данных унифицированной программы расчета загрязнения атмосферы «Эколог-Город», версия 4.60.1 с блоком расчета «Средние». Программа реализует утвержденные в Российской Федерации методы моделирования рас-

<sup>9</sup> РД 52.04.186-89. Руководство по контролю загрязнения атмосферы [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200036406> (дата обращения: 03.09.2022).

<sup>10</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200037399> (дата обращения: 22.11.2022).

<sup>11</sup> О проведении эксперимента по квотированию выбросов загрязняющих веществ и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части снижения загрязнения атмосферного воздуха: Федеральный закон от 26.07.2019 № 195-ФЗ [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201907260064> (дата обращения: 15.09.2022).

<sup>12</sup> О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901729631> (дата обращения: 15.09.2022).

пространения выбросов загрязняющих веществ в атмосфере. При учете вкладов отдельных источников в загрязнение рассматривали не менее 20 приоритетных вкладов в концентрации каждого вещества в каждой расчетной точке.

Разрабатываемые подходы предполагали привязку всех источников расчетных точек к векторным картам территорий и обязательность расчета вкладов в приземные концентрации в каждой точке города хозяйствующих субъектов, автотранспорта (на отдельных участках улично-дорожной сети) и иных источников загрязнения.

Оценка риска выполнялась в соответствии с актуальными методическими документами, утвержденными Роспотребнадзором в установленном порядке<sup>13</sup>. Критериями допустимого (приемлемого) риска принимаются: канцерогенный риск –  $1,0 \cdot 10^{-4}$ ; неканцерогенный хронический и / или острый риск – индекс опасности для веществ с однонаправленным действием (hazard index – *HI*) – 3,0; коэффициент опасности для отдельных веществ (hazard quotient – *HQ*) –  $1,0$ <sup>14</sup>.

В алгоритм включена процедура оценки и верификации расчетных данных данными инструментальных измерений на постах экологического и / или социально-гигиенического мониторинга с последующей корректировкой сводных баз данных об источниках.

Определение направлений действий предполагало установление конкретных хозяйствующих субъектов, снижение выбросов приоритетных веществ на которых обеспечит достижение уровней приемлемого риска для здоровья населения на всей территории города. В качестве критерия оптимизации в рамках данного исследования был выбран критерий минимального достаточного снижения масс выбросов на территории. Процедура строилась на основе базового решения оптимизационной задачи, заключающейся в определении изменений масс выбросов загрязняющих веществ объектами квотирования, обеспечивающих соблюдение задаваемых критериев риска для здоровья в выбранных опорных точках. Для решения задачи в рамках представленной математической постановки был разработан программный модуль, реализующий метод ветвей и границ линейного программирования в среде R-studio (номер государственной регистрации программы для ЭВМ: 2022669645).

**Результаты и их обсуждение.** Предложен принципиальный алгоритм определения перечня приоритетных загрязняющих веществ, перечня квотируемых объектов и обоснования оптимальных направлений регулирующих воздействий по минимизации аэрогенных рисков здоровью населения, который приведен на рис. 1. Алгоритм предполагает, что сводные расчеты выполняются по условиям кратковременного загрязнения атмосферы (20-минутный временной интервал, наихудшие возможные условия рассеивания – условия острого воздействия на население) и условиям среднегодового загрязнения атмосферы (хроническое воздействие).

При выборе приоритетных химических веществ оптимальным представляется определение приземных концентраций в расчетных точках, соответствующих геометрическим центрам всех жилых строений и территорий, используемых населением для рекреационных или лечебно-оздоровительных целей.

Предпочтение расчетным точкам перед регулярной сеткой отдается с учетом нескольких аспектов:

- селитебная застройка зачастую не является сплошным непрерывным территориальным образованием, отдельные участки жилья находятся на значительном удалении друг от друга и представляют собой небольшие зоны, которые некорректно учитывать с шагом сетки более  $200 \times 200$  м;

- устраняется попадание отдельных точек на промышленные площадки, расположенные в непосредственной близости к жилью, на дороги и пр., что повышает корректность оценки риска для здоровья;

- расположение расчетных точек непосредственно в точках проживания населения максимально соответствует задаче оценки рисков для здоровья человека.

Эти же расчетные точки в дальнейшем применяются для решения задачи по выбору оптимальных направлений действий по минимизации рисков здоровью.

Приземная концентрация каждого вещества характеризуется рядом параметров:

- ♦ доли ПДК<sub>мр</sub>;
- ♦ доли ПДК<sub>ср</sub> (или ПДК<sub>ср</sub><sup>15</sup>);
- ♦ уровнем формируемого канцерогенного пожизненного риска;
- ♦ уровнем формируемого острого риска, доли *ARfC*;
- ♦ уровнем формируемого хронического риска, доли *RfC*.

<sup>13</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200037399> (дата обращения: 22.11.2022).

<sup>14</sup> МР 2.1.10.01156-19. Оценка качества атмосферного воздуха и анализ риска здоровью населения в целях принятия обоснованных управленческих решений в сфере обеспечения качества атмосферного воздуха и санитарно-эпидемиологического благополучия населения / утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ А.Ю. Поповой 02.12.2019 [Электронный ресурс] // ЮИС «Легалакт»: законы, кодексы и нормативно-правовые акты Российской Федерации. – URL: <https://legalacts.ru/doc/mr-21100156-19-2110-gigiena-kommunalnaja-gigiena-sostojanie-zdorovja-naselenija/> (дата обращения: 22.11.2022).

<sup>15</sup> Для веществ, не имеющих ПДК<sub>ср</sub>.

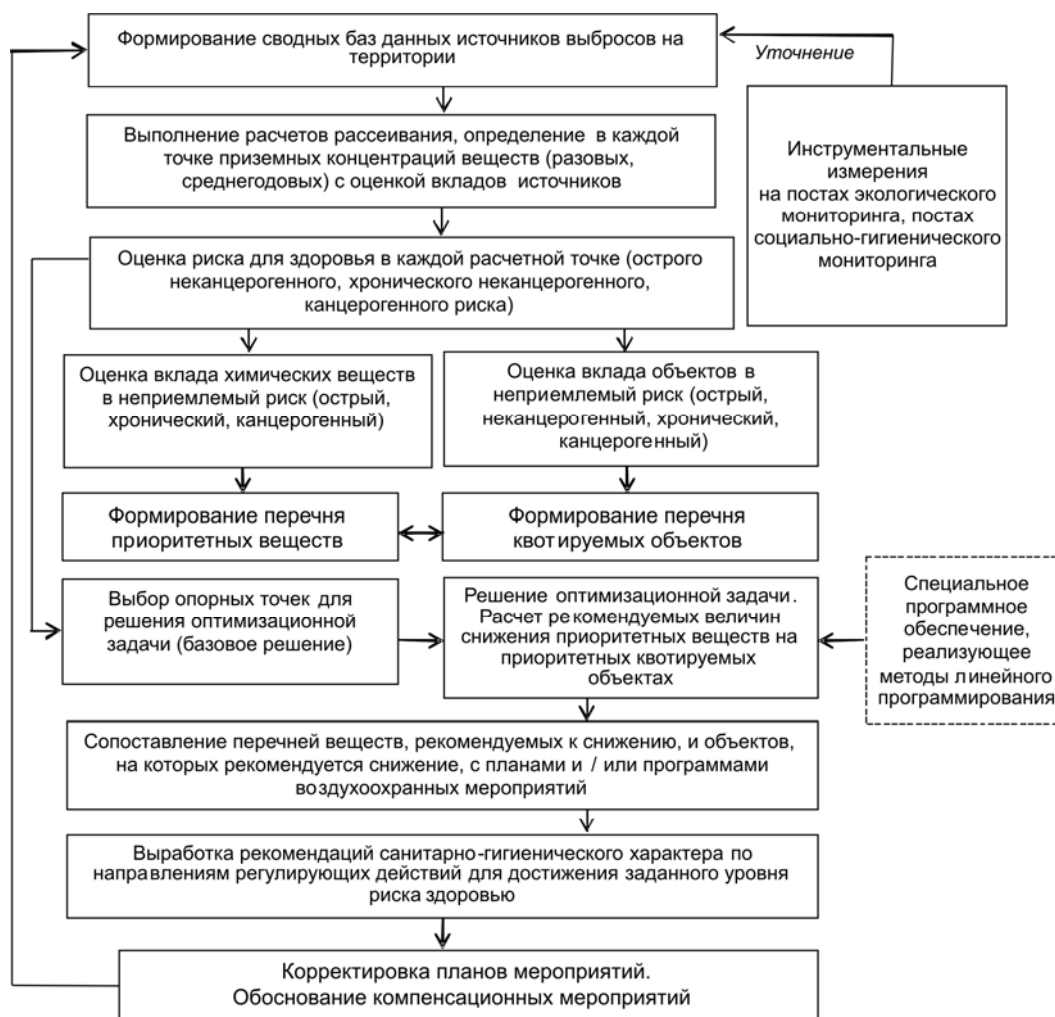


Рис. 1. Принципиальный алгоритм определения приоритетных веществ, приоритетных объектов для квотирования и обоснования направлений регулирующих действий по минимизации рисков здоровью населения

При выявлении недопустимых (неприемлемых) уровней риска для здоровья выполняется оценка вклада отдельных химических веществ в каждый из видов риска для здоровья (канцерогенного, неканцерогенного острого и неканцерогенного хронического) в каждой точке недопустимого (неприемлемого) риска. В каждой расчетной точке, в которой установлен недопустимый (неприемлемый) риск для здоровья, вещества ранжируются по вкладу в суммарный риск.

К приоритетным относят вещества:

- по которым регистрируются превышения ПДК<sub>мр</sub> и / или ПДК<sub>сг</sub> по результатам расчетов рассеивания;
- которые характеризуются индивидуальными индексами опасности ( $HQ$ )  $> 1,0$  или канцерогенным риском  $1 \cdot 10^{-6}$ ;
- которые вносят (с учетом порядка убывания вклада) в сумму не менее 95 % вклада в неприемлемый риск для здоровья в отношении критических органов или систем хотя бы в одной расчетной точке ( $HI > 3,0$ ; канцерогенный риск  $> 1 \cdot 10^{-4}$ ).

Пример выбора приоритетных веществ в точках для одного вида риска приведен в табл. 1.

Итоговый перечень приоритетных веществ в целом по городу формируется по совокупности всех данных. Пример приведен в табл. 2.

Представляется, что перечень приоритетных веществ, подлежащих квотированию, является динамичным, изменяющимся в результате появления новых или передислокации известных источников загрязнения, изменения сводной базы данных об источниках в целом по городу.

Для определения приоритетных квотируемых объектов используются результаты расчета вкладов отдельных источников в приземные концентрации приоритетных загрязняющих веществ и в неприемлемые риски<sup>16</sup>.

<sup>16</sup> При отсутствии технических возможностей расчета вкладов источников в каждой точке при расчете приземных концентраций в соответствии с п. 4.2. расчет вкладов предприятий, объектов инфраструктуры, иных источников в риск выполняют в опорных точках.



Таблица 1

Пример выделения приоритетных веществ по показателю «Вклад в неприемлемый хронический риск болезней органов дыхания»

Код*	Расчетная точка	1	2	3	4	5	6	7	8
	Индекс опасности (HI) в точке	3,33	4,32	4,49	5,34	5,51	5,97	9,53	12,10
	Сумма пылей, в том числе	<b>69,19</b>	<b>76,33</b>	<b>69,27</b>	<b>60,63</b>	<b>71,12</b>	<b>72,96</b>	<b>77,51</b>	<b>68,95</b>
2908	Пыль неорганическая: 70–20 % SiO <sub>2</sub>	60,44	75,27	55,39	46,31	70,09	44,55	22,75	34,00
2909	Пыль неорганическая: до 20 % SiO <sub>2</sub>	1,02	0,22	0,37	0,56	0,16	0,39	0,30	0,31
2902	Взвешенные вещества	4,13	0,64	10,12	9,10	0,65	22,32	46,02	29,36
2930	Пыль абразивная	0,21	0,02	0,36	0,30	0,02	0,58	1,27	0,67
2936	Пыль древесная	2,21	0,12	1,87	3,86	0,13	4,73	6,87	4,29
2937	Пыль зерновая	1,15	0,05	1,14	0,47	0,06	0,35	0,19	0,27
3749	Пыль каменного угля	0,013	0,001	0,008	0,012	0,001	0,012	0,007	0,01
330	Серы диоксид (ангидрид сернистый)	14,04	17,57	12,96	10,57	16,10	10,28	5,37	7,98
301	Азота диоксид (азот (IV) оксид)	10,83	5,17	13,69	18,89	11,18	11,22	7,06	16,44
150	Натр едкий	0,82	0,21	1,59	3,45	0,16	3,34	3,42	1,27
304	Азот (II) оксид (азота оксид)	4,47	0,55	1,45	2,54	1,19	1,19	0,75	0,75
322	Серная кислота (по молекуле H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	0,08	0,04	0,08	0,06	0,03	0,12	0,09	0,23
1325	Формальдегид	0,24	0,06	0,23	0,47	0,13	0,21	0,12	0,30
1301	Проп-2-ен-1-аль (акролеин)	0,09	0,01	0,21	0,16	0,01	0,39	2,39	1,83
	<b>Сумма вкладов выделенных веществ</b>	98,53	99,07	95,92	96,08	98,4	97,8	95,75	96,47

Примечание: \* – код вещества в системе сводных расчетов; \*\* – тоном выделены вещества, вносящие с учетом ранжированного вклада более 95 % в неприемлемый риск для здоровья.

Таблица 2

Приоритетные вещества – компоненты выбросов предприятий и автотранспорта

№ п/п	Код	Наименование вещества	Критерий включения*						
			1	2	3	4	5	6	7
1	143	Марганец и его соединения (в пересчете на марганца (IV) оксид)	–	–	–	–	–	–	+
2	150	Натр едкий	–	–	–	–	–	+	+
3	164	Никель оксид (в пересчете на Ni)	–	–	–	–	–	+	+
4	301	Азота диоксид	+	+	–	–	+	+	+
5	304	Азота оксид	–	–	–	–	–	–	+
6	328	Углерод (сажа)	–	–	–	–	–	–	+
7	330	Серы диоксид	–	–	–	–	–	+	+
8	337	Углерода оксид	+	–	–	–	–	–	–
9	342	Фториды газообразные	–	–	–	–	–	+	+
10	602	Бензол	–	–	+	+	–	+	+
11	703	Бенз(а)пирен (3,4-бензпирен)	–	–	+	–	–	–	–
12	1301	Проп-2-ен-1-аль (акролеин)	–	–	–	–	–	+	+
13	1325	Формальдегид	–	–	+	+	–	–	–
14	2902	Пыли (суммарно) с приоритетом	–	–	–	+	+	+	+
15	2907	Пыль неорганическая >70 % SiO <sub>2</sub>	+	–	–	+	+	+	+
16	2909	Пыль неорганическая: до 20 % SiO <sub>2</sub>	–	–	–	+	+	+	+

Примечание: \* – критерии включения:

- 1 – регистрируются превышения ПДК<sub>мр</sub> по расчетам рассеивания;
- 2 – регистрируются превышения ПДК<sub>ср</sub> по расчетам рассеивания;
- 3 – фиксируется  $HQ_o > 1$ ;
- 4 – фиксируется  $HQ_{хр} > 1$ ;
- 5 – входит в число веществ, формирующих 95 % неприемлемого канцерогенного риска;
- 6 – входит в число веществ, формирующих 95 % неприемлемого острого неканцерогенного риска;
- 7 – входит в число веществ, формирующих 95 % неприемлемого хронического неканцерогенного риска.

Учитываются все источники, формирующие суммарно превышения гигиенических нормативов и более 95 % недопустимого риска для здоровья.

Вклад отдельного объекта (предприятия, участка улично-дорожной сети с выбросами автотранспорта, автономного источника теплоснабжения) в показатели риска (индексы опасности) в каждой точке определяют как взвешенное среднее вкладов предприятия по формулам:

– для хронического риска:

$$\delta(HI_{Rfcj})_n^k = \frac{\sum_{i \in I_j^{Rfc}} HQ_{Rfci}^k \cdot \delta c_{in}^k}{\sum_{i \in I_j^{Rfc}} HQ_{Rfci}^k}, \quad (1)$$

где  $\delta(HI_{Rfcj})_n^k$  – вклад  $n$ -го объекта в индекс опасности для  $j$ -го органа или системы в  $k$ -й точке при хроническом воздействии;

$I_j^{Rfc}$  – множество загрязняющих веществ, формирующих риск здоровью хронического действия по  $j$ -му органу или системе;

$HQ_{Rfci}^k$  – коэффициент опасности для хронического действия для  $i$ -го загрязняющего вещества в  $k$ -й точке;

$\delta c_{in}^k$  – вклад  $n$ -го предприятия в среднегодовые концентрации в  $k$ -й точке по  $i$ -му веществу;

– для острого риска:

$$\delta(HI_{ARfcj})_n^k = \frac{\sum_{i \in I_j^{ARfc}} HQ_{ARfci}^k \cdot \delta m_{in}^k}{\sum_{i \in I_j^{ARfc}} HQ_{ARfci}^k}, \quad (2)$$

где  $\delta(HI_{ARfcj})_n^k$  – вклад  $n$ -го объекта в индекс опасности для  $j$ -го органа или системы в  $k$ -й точке при остром воздействии;

$I_j^{ARfc}$  – множество загрязняющих веществ, формирующих риск здоровью острого действия по  $j$ -му органу или системе;

$HQ_{ARfci}^k$  – коэффициент опасности для острого действия для  $i$ -го загрязняющего вещества в  $k$ -й точке;

$\delta m_{in}^k$  – вклад  $n$ -го предприятия в максимальные разовые концентрации в  $k$ -й точке по  $i$ -му веществу;

– для канцерогенного действия:

$$\delta(CR)_n^k = \frac{\sum_i SF_i C c_{in}^k \cdot \delta c_{in}^k}{\sum_i SF_i C c_{in}^k}, \quad (3)$$

где  $\delta(CR)_n^k$  – вклад  $n$ -го объекта в канцерогенный риск в  $k$ -й точке при остром воздействии;

$C c_{in}^k$  – среднегодовая концентрация  $i$ -го загрязняющего вещества, рассчитанного в  $k$ -й точке;

$\delta c_{in}^k$  – вклад  $n$ -го предприятия в среднегодовые концентрации в  $k$ -й точке по  $i$ -му веществу;

$SF_i$  – фактор канцерогенного потенциала (случайно-фактор) для  $i$ -го загрязняющего вещества.

Расчет вкладов проводят в каждой точке в отношении всех критических органов и систем для хронического и острого действия.

Интегральную оценку вкладов отдельного объекта в показатели риска здоровью населения проводят с применением взвешенного осреднения по всем точкам:

– для хронического действия:

$$\delta(HI_{Rfcj})_n = \frac{\sum_k HI_{Rfcj}^k \cdot \delta(HI_{Rfcj})_n^k}{\sum_k HI_{Rfcj}^k}, \quad (4)$$

где  $\delta(HI_{Rfcj})_n$  – средневзвешенный вклад  $n$ -го объекта в индекс опасности для  $j$ -го органа или системы при хроническом воздействии по совокупности точек;

$HI_{Rfcj}^k$  – индекс опасности для  $j$ -го органа или системы при хроническом воздействии в  $k$ -й точке.

Аналогично (4) рассчитывается интегральная оценка вклада отдельного объекта в показатели острого и / или канцерогенного риска.

Все объекты, которые вносят вклад в 95 % неприемлемого (канцерогенного, острого и / или хронического неканцерогенного) риска, включаются в перечень объектов, квотирование выбросов которых целесообразно с позиций достижения безопасного уровня риска для здоровья. Для каждого объекта указываются факторы (вещества), которые подлежат первоочередному снижению в выбросах. Пример обоснования списка приоритетных объектов приведен в табл. 3.

Приведенный пример показывает, что на обследованной территории к приоритетам надлежит отнести 20 предприятий, автотранспорт и автономные источники теплоснабжения. При этом вклад источников неодинаков, и перечни веществ, подлежащих снижению, специфичны для каждого объекта. Таким образом, очевидно, что сокращение на определенную долю выброса каждого объекта малоперспективно. И может не иметь следствием снижение риска для здоровья до допустимого (приемлемого) уровня.

С целью обеспечения санитарной службы инструментарием, который не заменяет порядок и методику квотирования выбросов, но позволяет оценить адекватность направлений природоохранных мероприятий уровням риска для здоровья, предложен метод выбора оптимальных направлений регулирующих действий по системе гигиенических критериев.

Для снижения временных затрат на выполнение расчетов и сокращения объемов выходной информации для решения задачи выбирается система

Таблица 3

Фрагмент обоснования списка приоритетных объектов – источников недопустимого риска для здоровья населения на территории

Параметр	Вклад конкретного объекта в недопустимый риск определенного вида, %						Вещества, вносящие вклад в недопустимый риск
	Хронический, болезни органов дыхания	Хронический, воздействия на развитие потомства	Хронический, болезни нервной системы	Хронический, болезни крови	Острый, болезни органов дыхания	Острый, болезней иммунной системы	
Предприятие 1	38,51	–	56,71	57,90	2,1	67,0	Никель оксид, марганец и его соединения, бензол
Автотранспорт	21,57	–	–	27,87	1,92	–	Азота диоксид, азота оксид
Предприятие 2	17,26	96,35	8,11	–	13,10	–	Фтористые соединения газообр., фториды неорганические, сера диоксид, пыль неорганич., азота диоксид, бенз(а)пирен, бензол
Автономные источники теплоснабжения	8,19	–	–	–	5,50	–	Серы диоксид, пыль неорганическая, азота диоксид, взвешенные вещества
Предприятие 3	3,62	–	11,56	4,33	37,2	–	Азота диоксид, азот (II) оксид, пыль неорганическая, марганец и его соединения, углерод (сажа), серы диоксид
Предприятие 4	3,08	–	–	–	20,4	–	Азота диоксид, серы диоксид, пыль неорганическая, азот (II) оксид
Предприятие 5	1,92	–	–	–	–	–	Пыль неорганическая, натрий гидроксид, меди оксид
Предприятие 6	1,29	–	–	5,20	8,70	–	Проп-2-ен-1-аль (акролеин), сера диоксид, азота диоксид, натрий гидроксид, никеля оксид
Предприятие 7	–	–	7,68	–	–	–	Марганец и его соединения
Предприятие 8	–	–	6,30	–	–	–	Марганец и его соединения
Предприятие 9	–	–	–	–	–	12,3	Марганец, бензол
Предприятие 10	–	–	–	–	–	8,20	Бензол
Предприятие 11	–	–	–	–	–	5,60	Бензол
... Прочие (всего 9 предприятий)	–	–	4,90	–	8,10	2,30	Серы диоксид, пыль неорг., азота диоксид, бензол, взвешенные вещества
Итого	95,44	96,35	95,23	95,30	96,62	95,4	

опорных точек. Последние представляют собой точки локальных максимумов в зонах компактного проживания населения по системе показателей, характеризующих соблюдение гигиенических нормативов (ПДК<sub>сг</sub> и ПДК<sub>мр</sub>), коэффициентов опасности по острому и хроническому действию, индексов опасности по острому и хроническому действию для критических органов и систем, показателю канцерогенного риска.

Использование локальных максимумов в качестве точек квотирования позволяет уменьшить размерность задачи на несколько порядков без существенных потерь в точности оценок, сокращая тем самым потребности в вычислительных ресурсах.

Апробация представленного метода на примере г. Красноярска позволила выделить 35 зон компактного проживания населения с точками локальных максимумов по всей системе показателей безопасности (рис. 2).

В качестве целевой функции (критерия оптимизации) может быть выбрано минимальное суммарное изменение масс выбросов загрязняющих веществ по всем объектам квотирования (5):

$$\sum_{n=1}^N \sum_{i=1}^I (1 - q_{in}) M_{in} \rightarrow \min, \quad (5)$$

где  $q_{in}$  – доля снижения массового расхода в год  $i$ -го загрязняющего вещества от  $n$ -го объекта;

$M_{in}$  – массовый расход в единицу времени  $i$ -го загрязняющего вещества от  $n$ -го объекта, т/г.

Рассматривается задача сокращения валового выброса, который влияет на уровень среднегодовых концентраций загрязняющих веществ и уровни хронического (канцерогенного и неканцерогенного) риска для здоровья.

Решение предполагает, что в каждой расчетной точке должны выполняться следующие условия:

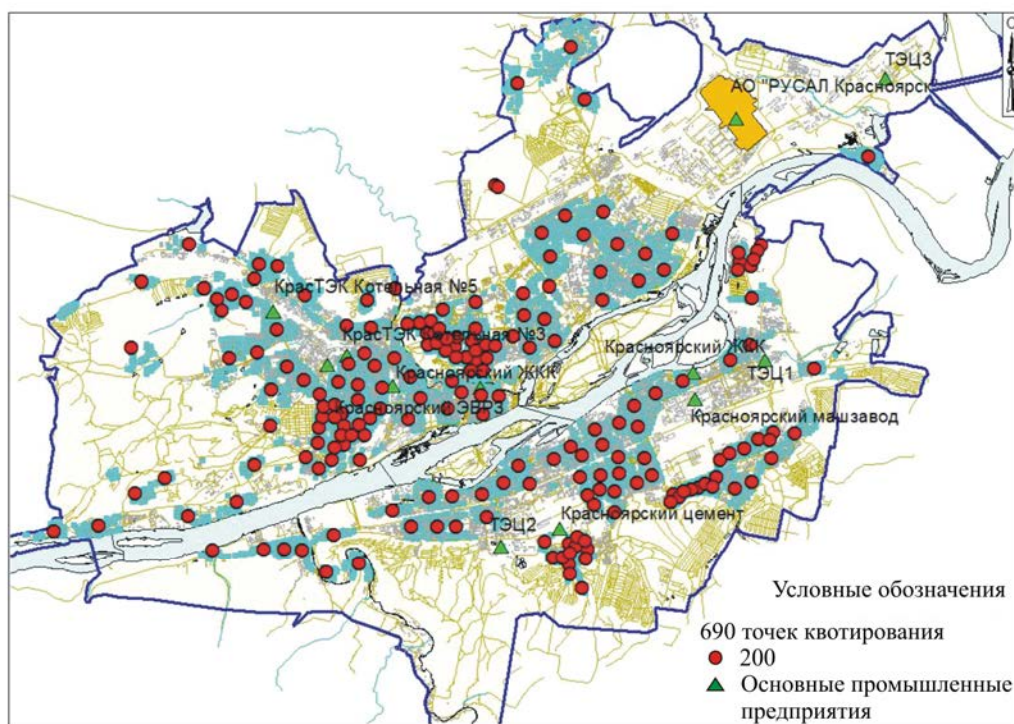


Рис. 2. Электронная карта г. Красноярска с нанесенными точками локальных максимумов, выступивших в качестве опорных точек при решении задачи квотирования

– область допустимых значений доли снижения массового расхода загрязняющих веществ на объектах квотирования колеблется от 0 до 1,0<sup>17</sup> (параметров управления) (6):

$$0 \leq q_{in} \leq 1, i = \overline{1...I}, n = \overline{1...N}; \quad (6)$$

– коэффициент опасности ( $HQ$ ) для веществ, формирующих неканцерогенный риск, не должен превышать 1,0 (7):

$$HQ_{Rfc_i}^k = \frac{\sum_{n=1}^N q_{in} C cr_{in}^k}{Rfc_i} \leq R_{HQ}, i = \overline{1...I}, k = \overline{1...K}, \quad (7)$$

где  $Rfc_i$  – референтная концентрация  $i$ -го загрязняющего вещества при хроническом (среднегодовом) воздействии, мг/м<sup>3</sup>; прочие обозначения, как в предыдущих уравнениях;

– индекс опасности ( $HI$ ) для поражаемых органов и систем не должен превышать 3,0, если есть цель достичь уровня «приемлемый риск» (8):

$$HI_{Rfc_j}^k = \sum_{i \in I_j^{Rk}} \frac{\sum_{n=1}^N q_{in} C cr_{in}^k}{Rfc_i} \leq R_{HI}, j = \overline{1...J}, k = \overline{1...K}; \quad (8)$$

– уровень канцерогенного риска  $CR^k$  не должен превышать  $10^{-4}$  (9):

$$CR^k = \sum_{i=1}^I SF_i q_{in} C cr_i^k \leq R_{cr}, k = \overline{1...K}. \quad (9)$$

Получаемые при решении задачи результаты должны рассматриваться как инструмент оценки целесообразности и достаточности планов сокращения выбросов того или иного вещества на том или ином объекте с позиций потенциального снижения рисков для здоровья населения и разработки рекомендаций по внесению коррективов в планы мероприятий как хозяйствующих субъектов, так и органов местного самоуправления.

Пример решения задачи по обоснованию направлений мероприятий по минимизации риска здоровью, связанного с загрязнением воздуха города соединениями марганца, приведен в табл. 4.

Выбросы марганца в городе декларируют порядка 240 объектов. Общая масса – 1,7563 т/г. Неприемлемый уровень хронического неканцерогенного риска возникновения болезней нервной системы формируется в 32 расчетных точках на жилой территории. Диапазон неприемлемого риска – от 3,1 до 6,15  $HI$ .

Вклад в 95 % неприемлемого риска вносят 14 хозяйствующих субъектов. Требуемое снижение – до 3,0  $HI$  во всех точках неприемлемого риска.

<sup>17</sup> Определенные ограничения – исключение допустимого снижения выбросов до 0; ограничения снижения ниже определенного уровня на конкретных объектах и т.п. могут вводиться в задачу дополнительно.

Таблица 4

Обоснование направлений регулирующих действий по достижению допустимого уровня риска болезней нервной системы при воздействии выбросов марганца и его соединений

Хозяйствующий субъект	Суммарный выброс, т/г.	Вклад в суммарный выброс, доли	Вклад в хронический риск для здоровья (поражение нервной системы)	Рекомендуемый целевой выброс, т/г., обеспечивающий приемлемый риск	Рекомендуемое сокращение, доля от стартового выброса
Предприятие 1	0,640	0,364	0,567	<b>0,353</b>	<b>0,551</b>
Предприятие 2	0,152	0,086	0,019	0,152	0,000
Предприятие 3	0,140	0,080	0,015	0,140	0,000
Предприятие 4	0,117	0,067	0,077	0,117	0,000
Предприятие 5	0,104	0,059	0,116	<b>0,010</b>	<b>0,096</b>
Предприятие 6	0,058	0,033	0,063	<b>0,003</b>	<b>0,052</b>
Предприятие 7	0,049	0,028	0,012	0,049	0,000
Предприятие 8	0,045	0,026	0,004	0,045	0,000
Предприятие 9	0,041	0,023	<0,01	0,041	0,000
Предприятие 10	0,037	0,021	0,015	0,037	0,000
Предприятие 11	0,037	0,019	<0,01	0,037	0,000
Предприятие 12	0,029	0,016	<0,01	0,029	0,000
Предприятие 13	0,027	0,015	0,019	0,027	0,000
Предприятие 14	0,026	0,015	<0,01	0,026	0,000

Решение задачи свидетельствует, что разработка и контроль выполнения мероприятий по снижению выбросов марганца целесообразны на предприятиях 1, 5 и 6. Основное внимание должно быть уделено мероприятиям на предприятии 1. Сокращение выбросов на иных объектах может не привести к достижению приемлемого риска для здоровья.

Критерии оптимизации могут быть иными – в зависимости от поставленных целей и имеющейся исходной информации. Так, в качестве целевых функций (критерия оптимизации), кроме суммарной массы выбросов, могут быть использованы экономические показатели, например, минимальные финансовые затраты на природоохранные мероприятия. В качестве критерия оптимизации может выступать функционал, отражающий закономерности нарастания суммарных затрат на мероприятия по снижению выбросов (т/г.) на основании предположения, что последние обратно пропорциональны относительному изменению их массового расхода (10):

$$\sum_{n=1}^N \sum_{i=1}^I \frac{M_{in}}{q_{in}} \rightarrow \min. \quad (10)$$

Включение стоимостных параметров в оптимизационную задачу может привести к нескольким иным результатам в части выбора направлений действий по сокращению выбросов. Вместе с тем для лиц, принимающих решения, появляется новая информация, позволяющая скорректировать планы и программы действий.

Следует отметить, что инструментарий является универсальным. В качестве критериев безо-

пасности при решении оптимизационной задачи могут быть заданы иные критерии риска для здоровья (например, если стоит задача достижения минимального целевого уровня канцерогенного риска –  $1 \cdot 10^{-6}$  или неканцерогенного риска на уровне  $HI = 1,0$ ).

Реализация полномочий Роспотребнадзора по управлению качеством среды обитания населения, в том числе в рамках федерального проекта «Чистый воздух», имеет целью максимальную ориентацию всей природоохранной деятельности на показатели состояния здоровья населения. Представляется, что такой подход, не ограничиваясь задачами снижения выбросов отдельных хозяйствующих субъектов, может обеспечить выполнение всего комплекса стратегических задач, поставленных национальными проектами, – создание комфортной среды обитания населения, сохранение здоровья нации и увеличение продолжительности жизни граждан [11, 12].

Использование показателей риска и вреда для здоровья населения в качестве критериев управления состоянием воздушной среды в полной мере соответствует рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [15–17] и лучшим мировым практикам [18]. Более того, такие подходы существенно усиливают социальную значимость выполняемых мероприятий и существенно повышают удовлетворенность населения деятельностью власти и бизнеса [19, 20].

Вместе с тем реализация подходов требует:

– системного межведомственного взаимодействия на этапе анализа планов и / или программ воздухоохраных мероприятий на территориях;

– повышения социальной ответственности бизнеса, поскольку достижение допустимого (приемлемого) риска для здоровья может потребовать более глубоких и эффективных мер по снижению выбросов, чем достижение предельно допустимых концентраций отдельных веществ или установленных групп суммации. Ситуация касается даже веществ, для которых долгосрочные (среднегодовые) ПДК установлены с учетом критериев риска для здоровья;

– постоянного мониторинга фактического состояния атмосферного воздуха. Последнее связано с тем, что расчетные данные далеко не всегда имеют высокую сходимость с данными инструментальных измерений [21, 22]. В ряде случаев расчетные данные могут иметь более высокие значения, чем фактически измеряемые. Тогда затраты на воздухоохраные мероприятия могут быть избыточными и экономически невыгодными. В случаях, когда расчетные приземные концентрации ниже измеряемых, квоты и сокращения выбросов могут не обеспечивать достижения безопасных уровней как по критериям ПДК, так и по критериям допустимого риска для здоровья;

– предупредительного анализа планов и / или программ природоохранных мероприятий специалистами Роспотребнадзора с целью выработки рекомендаций по совершенствованию этих планов действий с учетом критериев риска и вреда здоровью населения.

**Выводы.** Предложен принципиальный алгоритм определения перечня приоритетных загрязняющих веществ, перечня котируемых объектов и обоснования оптимальных направлений регули-

рующих воздействий по минимизации аэрогенных рисков здоровью населения, который в качестве основных этапов предполагает оценку риска здоровью по данным сводных расчетов рассеивания, определение химических веществ и объектов – источников выбросов – в недопустимый риск для здоровья и расчет рекомендуемых величин снижения приоритетных веществ на приоритетных объектах.

К приоритетным предлагается относить вещества, по которым регистрируются превышения ПДК<sub>мр</sub> и / или ПДК<sub>ср</sub> по результатам расчетов рассеивания и которые в сумме формируют не менее 95 % вклада в неприемлемый риск для здоровья в отношении критических органов или систем хотя бы в одной расчетной точке на территории.

К приоритетным объектам относятся те, которые формируют суммарно превышения гигиенических нормативов и более 95 % недопустимого риска для здоровья.

С целью обеспечения санитарной службы инструментарием, который не заменяет порядок и методику квотирования выбросов, но позволяет оценить адекватность направлений природоохранных мероприятий уровням риска для здоровья, предложен метод выбора оптимальных направлений регулирующих действий по системе гигиенических критериев, включая критерии риска для здоровья населения.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

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

### Список литературы

1. Путятин Д.П., Оводков М.В. Научно-методическое сопровождение федерального проекта «Чистый воздух» и эксперимента по квотированию выбросов // Охрана окружающей среды и заповедное дело. – 2022. – № 3. – С. 49–59.
2. Комарова А.В., Маклакова Е.А. Квотирование выбросов на территории Российской Федерации // Материалы Всероссийской молодежной конференции, посвященной Международному дню Земли. – Воронеж, 2022. – С. 53–59. DOI: 10.34220/IED2022\_53-59
3. Клейн С.В., Попова Е.В. Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха г. Читы – приоритетной территории федерального проекта «Чистый воздух» // Здоровье населения и среда обитания – ЗНисО. – 2020. – Т. 333, № 12. – С. 16–22. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-333-12-16-22
4. Методические подходы к оптимизации программ мониторинга загрязнения атмосферного воздуха в рамках реализации федерального проекта «Чистый воздух» (на примере города Нижнего Тагила) / В.Б. Гурвич, Д.Н. Козловских, И.А. Власов, И.В. Чистякова, С.В. Ярушин, А.С. Корнилов, Д.В. Кузьмин, О.Л. Малых [и др.] // Здоровье населения и среда обитания – ЗНисО. – 2020. – № 9. – С. 38–47. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-330-9-38-47
5. Риск здоровью населения Норильска при воздействии веществ, загрязняющих атмосферный воздух / И.В. Май, С.В. Клейн, С.А. Вековщина, С.Ю. Балашов, К.В. Четверкина, М.Ю. Цинкер // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 5. – С. 528–534. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-5-528-534
6. Определение приоритетных вредных веществ промышленных выбросов по критериям анализа риска здоровью населения / В.Г. Данилкина, В.М. Прусаков, Т.М. Филиппова, Н.В. Селиванова // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 3–2. – С. 21–24.
7. Бикташева Г.Х. Основные приоритетные загрязняющие вещества атмосферы городов Ишимбай, Стерлитамак, Салават // Уральский экологический вестник. – 2016. – № 2. – С. 31–35.
8. Подходы к определению приоритетных химических веществ для государственного регулирования / Х.Х. Хамидулина, Д.Н. Рабикова, Е.С. Петрова, Е.А. Гусева // Здоровье и окружающая среда: сборник материалов международной научно-практической конференции / под общ. ред. Н.П. Жуковой. – Минск, 2019. – С. 412.

9. Зайкова З.А. Определение приоритетных загрязняющих веществ атмосферного воздуха г. Иркутска // Анализ риска здоровью – 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания: Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т. / под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь, 2020. – Т. 1. – С. 272–276.
10. Практика применения оценки риска здоровью в федеральном проекте «Чистый воздух» в городах-участниках (Череповец, Липецк, Омск, Новокузнецк): проблемы и перспективы / С.В. Кузьмин, С.Л. Авалиани, Н.С. Додина, Т.А. Шашина, В.А. Кислицин, О.О. Сеницына // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 9. – С. 890–896. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-9-890-896
11. Ревич Б.А. Национальный проект «Чистый воздух» в контексте охраны здоровья населения [Электронный ресурс] // Экологический вестник России. – URL: <http://ecovestnik.ru/index.php/2013-07-07-02-13-50/nashi-publikacii/3132-natsionalnyj-proekt-chistiy-vozdukh-v-kontekste-okhrany-zdorovya-naseleniya> (дата обращения: 01.10.2022).
12. Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Май И.В. Здоровье населения как целевая функция и критерий эффективности мероприятий федерального проекта «Чистый воздух» // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 4. – С. 4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.01
13. К разработке методологии нормирования воздействия антропогенных выбросов на окружающую среду / Д.Ю. Румянцев, И.Г. Грачева, Е.А. Яковлева, Е.Л. Генрихович // Труды Главной геофизической обсерватории им. А.И. Воейкова. – 2016. – № 580. – С. 99–111.
14. Генрихович Е.Л., Кириллова В.И. Мониторинг загрязнения воздуха как инструмент оценки эффективности нормирования выбросов и их регулирования в периоды неблагоприятных метеорологических условий // Труды Главной геофизической обсерватории им. А.И. Воейкова. – 2019. – № 593. – С. 85–98.
15. Diseases due to unhealthy environmental: as updated estimate of the global burden of diseases attributable to environmental determinants of health / J. Wolf, C. Corvalan, T. Neville, R. Bos, M. Neira // J. Public Health (Oxf.). – 2017. – Vol. 39, № 3. – P. 464–475. DOI: 10.1093/pubmed/fdw085
16. Economic cost of the health impact of air pollution in Europe: Clean air, health and wealth. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, OECD, 2015. – 66 p.
17. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. – Geneva: WHO, 2016. – 147 p.
18. Кузминых Ю.В. Международная практика квотирования выбросов загрязняющих веществ и парниковых газов // Вестник Московского государственного университета леса – Лесной вестник. – 2006. – № 6. – С. 66–70.
19. Лебедева-Несевря Н.А., Леушина А.В. Удовлетворенность населения состоянием окружающей среды как ключевой показатель нацпроекта «Экология» // Анализ риска здоровью – 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания: материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т. / под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – 2020. – Т. 2. – С. 296–300.
20. Барг А.О., Лебедева-Несевря Н.А., Корнилицына М.Д. Методические подходы к оценке субъективного восприятия риска населением при воздействии загрязнения атмосферного воздуха на здоровье // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 2. – С. 28–37. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.03
21. Анализ доминирующей в российской федерации методологии оценки влияния вредных выбросов на качество атмосферного воздуха / Л.Х. Бадалян, В.Н. Курдюков, А.М. Овчаренко, Ю.В. Горшкова // Устойчивое развитие горных территорий. – 2018. – Т. 10, № 2 (36). – С. 307–314. DOI: 10.21177/1998-4502-2018-10-2-307-314
22. Oganyan N.G. Measurement uncertainty and corresponding risk of false decisions // J. Phys.: Conf. Ser. – 2019. – Vol. 1420. – P. 012003. DOI: 10.1088/1742-6596/1420/1/012003

*Научное обоснование приоритетных веществ, объектов квотирования и направлений действий по снижению аэрогенных рисков здоровью населения при реализации полномочий санитарной службы Российской Федерации / Н.В. Зайцева, И.В. Май, Д.А. Кирьянов, Д.В. Горяев // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 4–17. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.01*



## SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF PRIORITY CHEMICALS, OBJECTS FOR SETTING QUOTAS AND TRENDS IN MITIGATING AIRBORNE PUBLIC HEALTH RISKS WITHIN ACTIVITIES PERFORMED BY THE SANITARY SERVICE OF THE RUSSIAN FEDERATION

N.V. Zaitseva<sup>1</sup>, I.V. May<sup>1</sup>, D.A. Kiryanov<sup>1</sup>, D.V. Goryaev<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Krasnoyarsk regional office, 21 Karatanova Str., Krasnoyarsk, 660049, Russian Federation

*The study was conducted due to the necessity to streamline management of ambient air quality in large industrial cities in the country. The relevant tasks were set within the 'Clean Air' Federal project and the system for setting emission quotas.*

*The aim was to develop scientific-methodical approaches that would support Rospotrebnadzor in performing its functions and duties as regards management of ambient air quality, including those accomplished within the 'Clean Air' Federal project.*

*We took into account that initial data for the whole system for setting emission quotas were represented by aggregated calculation of pollutant dispersion. The study relied on input and output data provided by the 'Ekolog-Gorod' software package for calculating ambient air pollution. This software employs methods for calculating emission diffusion in ambient air that are applied as standards in Russia. Calculations were accomplished at points located within residential areas in the analyzed cities and covered not less than 20 major contributions made by emission sources to levels of each chemical at each calculation point. Airborne health risks were assessed in accordance with the valid methodical documents. We applied the following criteria for permissible (acceptable) risks: carcinogenic ones should not exceed  $1.0 \cdot 10^{-4}$ ; non-carcinogenic chronic and / or acute risks should be at a level of a hazard index for chemicals with the same effects equal to 3.0. The brunch and bound method of linear programming was applied to substantiate optimal regulatory impacts aimed at minimizing health risks by reducing emissions into ambient air.*

*We developed a fundamental algorithm for identifying a list of priority pollutants and a list of objects for setting emission quotas, as well as for substantiating optimal regulatory impacts to mitigate airborne public health risks. We suggest ranking chemicals as priority pollutants in case their registered levels are higher than the established hygienic standards and they in total account for not less 95 % of contributions to unacceptable health risks for critical organs and systems at least at one calculation point. Priority objects are those that are responsible for not less than 95 % of unacceptable health risks and violations of the established hygienic standards. The study describes a developed and tested instrument for selecting optimal regulatory impacts as per relevant hygienic indicators, including levels of public health risks.*

*The suggested approaches support the Sanitary Service in its effort to provide proper quality of ambient air. They make it possible to identify priority chemicals and objects for setting emission quotas on the unified methodical basis for any city on the country, including those listed within the 'Clean Air' Federal project as priority ones. They also allow estimating whether environmental protection activities are relevant to the essence and levels of public health risks.*

**Keywords:** health risk, emissions into ambient air, regulation, 'Clean Air' Federal project, priority substances, priority objects for setting emission quotas, airborne risks, linear programming.

### References

1. Putyatn D.P., Ovodkov M.V. Scientific and methodological support of the Federal project "Clean air" and the experiment on emission quotas. *Okhrana okruzhayushchei sredy i zapovednoe delo*, 2022, no. 3, pp. 49–59 (in Russian).
2. Komarova A.V., Maklakova E.A. Emission quotas on the territory of the Russian Federation. *Materialy Vserossiiskoi molodezhnoi konferentsii, posvyashchennoi Mezhdunarodnomu dnyu Zemli*, Voronezh, 2022, pp. 53–59. DOI: 10.34220/IED2022\_53-59 (in Russian).

© Zaitseva N.V., May I.V., Kiryanov D.A., Goryaev D.V., 2022

**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>).

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

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

**Dmitrii V. Goryaev** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Administration (e-mail: goryaev\_dv@24.rospotrebnadzor.ru; tel.: +7 (391) 226-89-50; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6450-4599>).



3. Kleyn S.V., Popova E.V. Hygienic assessment of ambient air quality in Chita, a priority area of the Federal Clean Air Project. *ZNiSO*, 2020, vol. 333, no. 12, pp. 16–22. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-333-12-16-22 (in Russian).
4. Gurvich V.B., Kozlovskikh D.N., Vlasov I.A., Chistyakova I.V., Yarushin S.V., Kornilov A.S., Kuzmin D.V., Malykh O.L. [et al.]. Methodological approaches to optimizing ambient air quality monitoring programs within the framework of the Federal Clean Air Project (on the example of Nizhny Tagil). *ZNiSO*, 2020, no. 9, pp. 38–47. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-330-9-38-47 (in Russian).
5. May I.V., Kleyn S.V., Vekovshina S.A., Balashov S.Yu., Chetverkina K.V., Tsinker M.Yu. Health risk to the population in Norilsk under exposure of substances polluting ambient air. *Gigiena i sanitariya*, 2021, vol. 100, no. 5, pp. 528–534. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-5-528-534 (in Russian).
6. Danilina V.G., Prusakov V.M., Filippova T.M., Selivanova N.V. Opredelenie prioritnykh vrednykh veshchestv promyshlennykh vybrosov po kriteriyam analiza riska zdorov'yu naseleniya [Determination of priority hazardous substances of industrial emissions according to the criteria of public health risk analysis]. *Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*, 2016, no. 3–2, pp. 21–24 (in Russian).
7. Biktasheva G.H. Priority pollutants of the atmosphere of cities Ishimbai, Sterlitamak, Salavat. *Ural'skii ekologicheskii vestnik*, 2016, no. 2, pp. 31–35 (in Russian).
8. Khamidulina Kh.Kh., Rabikova D.N., Petrova E.S., Guseva E.A. Podkhody k opredeleniyu prioritnykh khimicheskikh veshchestv dlya gosudarstvennogo regulirovaniya [Approaches to identifying priority chemicals for state regulation]. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sbornik materialov mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. In: N.P. Zhukova ed. Minsk, 2019, pp. 412 (in Russian).
9. Zaikova Z.A. Opredelenie prioritnykh zagryaznyayushchikh veshchestv atmosfernogo vozdukh g. Irkutsk [Determination of priority air pollutants in Irkutsk]. *Analiz riska zdorov'yu – 2020 sovmestno s mezhdunarodnoi vstrechei po okruzhayushchei srede i zdorov'yu Rise-2020 i kruglym stolom po bezopasnosti pitaniya: Materialy X Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem: v 2-kh tomakh*. In: A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva eds. Perm, 2020, vol. 1, pp. 272–276 (in Russian).
10. Kuzmin S.V., Avaliani S.L., Dodina N.S., Shashina T.A., Kislitsin V.A., Sinitsyna O.O. The practice of applying health risk assessment in the Federal project “Clean air” in the participating cities (Cherepovets, Lipetsk, Omsk, Novokuznetsk): problems and prospects. *Gigiena i sanitariya*, 2021, vol. 100, no. 9, pp. 890–896. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-9-890-896 (in Russian).
11. Revich B.A. Natsional'nyi proekt «Chisty vozdukh» v kontekste okhrany zdorov'ya naseleniya [“Clean Air” National project in the context of public health protection]. *Ekologicheskii vestnik Rossii*. Available at: <http://ecovestnik.ru/index.php/2013-07-07-02-13-50/nashi-publikacii/3132-natsionalnyj-proekt-chistyj-vozdukh-v-kontekste-okhrany-zdorov'ya-naseleniya> (October 1, 2022) (in Russian).
12. Popova A.Yu., Zaitseva N.V., May I.V. Population health as a target function and criterion for assessing efficiency of activities performed within “Pure air” Federal project. *Health Risk Analysis*, 2019, no. 4, pp. 4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.01.eng
13. Rumyantsev D., Gracheva I., Yakovleva E., Genikhovich E. On development of the methodology of setting the emission standards limiting the anthropogenic impact on the environment. *Trudy Glavnoi geofizicheskoi observatorii im. A.I. Voeikova*, 2016, no. 580, pp. 99–111 (in Russian).
14. Genikhovich E.L., Kirillova V.I. Monitoring of the air pollution as a tool for evaluation of the effectiveness of setting the standards of pollutant emissions and their control during unfavorable meteorological conditions. *Trudy Glavnoi geofizicheskoi observatorii im. A.I. Voeikova*, 2019, no. 593, pp. 85–98 (in Russian).
15. Wolf J., Corvalan C., Neville T., Bos R., Neira M. Diseases due to unhealthy environment: as updated estimate of the global burden of diseases attributable to environmental determinants of health. *J. Public Health (Oxf.)*, 2017, vol. 39, no. 3, pp. 464–475. DOI: 10.1093/pubmed/fdw085
16. Economic cost of the health impact of air pollution in Europe: Clean air, health and wealth. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, OECD, 2015, 66 p.
17. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. Geneva, WHO, 2016, 147 p.
18. Kuzminykh Yu.V. Mezhdunarodnaya praktika kvotirovaniya vybrosov zagryaznyayushchikh veshchestv i parnikovyykh gazov [International practice of quotas for emissions of pollutants and greenhouse gases]. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta lesa – Lesnoi vestnik*, 2006, no. 6, pp. 66–70 (in Russian).
19. Lebedeva-Nesevrya N.A., Leukhina A.V. Udovletvorennost' naseleniya sostoyaniem okruzhayushchei sredy kak klyuchevoi pokazatel' natsproekta «Ekologiya» [Satisfaction of the population with the state of the environment as a key indicator of the “Ecology” National project]. *Analiz riska zdorov'yu – 2020 sovmestno s mezhdunarodnoi vstrechei po okruzhayushchei srede i zdorov'yu Rise-2020 i kruglym stolom po bezopasnosti pitaniya: materialy X Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem: v 2-kh tomakh*. In: A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva eds. Perm, 2020, vol. 2, pp. 296–300 (in Russian).
20. Barg A.O., Lebedeva-Nesevrya N.A., Kornilitsyna M.D. Methodical approaches to assessing subjective health risk perception by population under exposure to ambient air pollution. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 2, pp. 28–37. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.03.eng
21. Badalian L.Kh., Kurdyukov V.N., Ovcharenko A.M., Gorshkova Y.V. Analysis of standards and methodology for assessing impact of emissions on the atmospheric air quality prevailing in Russian Federation. *Ustoichivoe razvitie gornykh territorii*, 2018, vol. 10, no. 2 (36), pp. 307–314. DOI: 10.21177/1998-4502-2018-10-2-307-314 (in Russian).
22. Oganyan N.G. Measurement uncertainty and corresponding risk of false decisions. *J. Phys.: Conf. Ser.*, 2019, vol. 1420, pp. 012003. DOI: 10.1088/1742-6596/1420/1/012003

Zaitseva N.V., May I.V., Kiryanov D.A., Goryaev D.V. Scientific substantiation of priority chemicals, objects for setting quotas and trends in mitigating airborne public health risks within activities performed by the sanitary service of the Russian Federation. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 4–17. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.01.eng

Получена: 03.10.2022

Одобрена: 13.12.2022

Принята к публикации: 22.12.2022



Научная статья

## ОЖИДАЕМАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ И ОБРАЗА ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ. РЕЗЕРВЫ УПРАВЛЕНИЯ

С.В. Клейн<sup>1</sup>, Г.Г. Онищенко<sup>2,3</sup>, Н.В. Зайцева<sup>1,2</sup>, М.В. Глухих<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Российская академия наук, Отделение медицинских наук, Россия, 109240, г. Москва, ул. Солянка, 14

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Осуществлена оценка резервов роста ожидаемой продолжительности жизни населения (ОПЖ) России на территориях с различным уровнем санитарно-эпидемиологического благополучия и образа жизни населения. Актуальность работы подтверждается текущим направлением национального развития России в региональном контексте.

Методический подход включает в себя применение факторного и кластерного анализа, искусственных нейронных сетей, сценарного прогнозирования. Деятельность Роспотребнадзора в рамках своих полномочий оказывает положительное модифицирующее влияние на интегральный показатель здоровья – ОПЖ: дифференцированный вклад в достижение целевых региональных значений ОПЖ к 2024 г. (без учета ковид-обусловленных процессов) составляет 8–62 % по группе показателей санитарно-эпидемиологического состояния территорий и 5–45 % – по группе показателей образа жизни.

Для каждого из четырех типов территорий определены приоритетные факторы, обеспечивающие максимальный положительный эффект на ОПЖ. Для регионов с наиболее неблагоприятной санитарно-эпидемиологической обстановкой приоритетными для управления факторами являются условия труда работающего населения, качество питьевой воды, атмосферного воздуха, непродовольственной продукции. Для территорий с наиболее неблагоприятными показателями образа жизни приоритетными по эффекту на ОПЖ факторами являются: уровни потребления алкогольной продукции, продуктов питания и их сбалансированность, двигательная активность населения.

Показано, что достижение целевых показателей национальных проектов на фоне текущих тенденций и региональной дифференциации в части улучшения показателей санитарно-эпидемиологического состояния территорий и образа жизни населения дополнительно может обеспечить прирост ОПЖ к 2024 г. на 6–420 и 107–659 дней соответственно. Для всех типов субъектов РФ в краткосрочной и среднесрочной перспективе резервом роста ОПЖ являются: улучшение условий труда, качества питьевой воды и атмосферного воздуха; для каждого типа регионов определен потенциальный резерв роста ОПЖ, приоритетные детерминанты. Установленные общероссийские и региональные детерминанты необходимо учитывать при построении оптимизационной модели управления ОПЖ с учетом резервов ее роста.

Результаты исследования развивают методический подход авторов по оценке потенциала роста показателя ОПЖ на базе сценарного моделирования, согласуются с результатами других релевантных исследований. Обозначены ограничения исследования, перспективы и направления дальнейшей работы.

**Ключевые слова:** ожидаемая продолжительность жизни, ОПЖ, социально-гигиенические детерминанты, факторы среды обитания, факторы образа жизни, санитарно-эпидемиологическое благополучие, субъекты РФ, прогноз, искусственные нейронные сети, кластерный анализ.

© Клейн С.В., Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Глухих М.В., 2022

**Клейн Светлана Владиславовна** – профессор РАН, 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>).

**Онищенко Геннадий Григорьевич** – академик РАН, заместитель президента Российской академии образования, доктор медицинских наук, профессор (e-mail: journal@fcrisk.ru; тел.: 8 (499) 245-06-55 (доб. 201); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0135-7258>).

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

**Глухих Максим Владиславович** – младший научный сотрудник отдела системных методов санитарно-гигиенического анализа и мониторинга (e-mail: gluhih@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-8306>).

Последние три года (2020–2022 гг.) характеризовались ухудшением медико-демографической ситуации во всем мире из-за влияния глобального фактора – пандемии COVID-19 [1, 2]. Несмотря на снижение числа подтвержденных случаев заболевания и смерти от COVID-19<sup>1</sup> в результате распространения более контагиозного и менее патогенного штамма Omicron (B.1.1.529) [3, 4], глобальные последствия пандемии только начинают проявляться и предвидятся в будущем [5]. Вынужденная концентрация производственных, научных, социальных сил на поддержании систем общественного здравоохранения привела к увеличению издержек или перераспределению средств на реализацию программ по устойчивому развитию экономики [6], в том числе на национальном уровне<sup>2</sup> [7], направленных на удовлетворение текущих потребностей человека при минимизации влияния на окружающую среду [8]. В ближайших прогнозах Минэкономразвития РФ [9] заложены рецессия экономики в развитых странах и ужесточение действующего санкционного режима, что может являться дополнительными факторами риска здоровью населения. Специалисты ИНМЕ<sup>3</sup> [10] выдвигают идею о синдемии хронических заболеваний, социального неравенства и пандемии COVID-19, комбинация которых повышает уязвимость групп населения с уже имеющимся бременем заболеваний. Таким образом, на текущий момент уже сформированы факторы риска различной природы для здоровья населения и ожидается появление дополнительных на фоне глобального императива по снижению бремени болезней [11–14].

Авторы исследования «Глобальное бремя болезней» в своей работе по анализу 286 причин смерти, 369 заболеваний и травм и 87 факторов риска в 204 странах пришли к выводу, что большая часть

профилактики заболеваний основана на комплексном подходе по снижению влияния факторов риска (экологических, профессиональных, поведенческих и метаболических), при этом отмечается, что решающее значение имеют социальные детерминанты здоровья (Social Determinants of Health – SDoH) [15]. Авторами также подчеркивается важность динамического отслеживания и оценки силы влияния факторов риска (снижение, стагнация, увеличение), действующих на здоровье населения, что позволяет своевременно корректировать управленческие решения по минимизации влияния данных факторов.

Глубокие интеграционные взаимодействия между странами ввиду глобализации и цифровизации влияют на внутреннюю повестку стран. Например, мировые тенденции устойчивого развития [16] в том или ином виде представлены в программах национального развития России и реализуются постепенным достижением намеченных целевых значений показателей национальных проектов<sup>4</sup>, государственных программ<sup>5</sup> с учетом климатической повестки<sup>6</sup> и пространственной дифференциации регионов<sup>7</sup>. Реализация данных мероприятий во многом зависит от регионального контекста территорий субъектов РФ ввиду сравнительно большой протяженности и площади России. К текущим официально признанным<sup>7</sup> основным проблемам пространственного развития Российской Федерации относят: высокие уровни внутри- и межрегионального социально-экономического неравенства; низкий уровень комфортности городской среды; неудовлетворительное состояние окружающей среды в крупных (более 500 тыс. населения) городских агломерациях; негативное влияние глобальных климатических изменений и др. В качестве

<sup>1</sup> Daily new confirmed COVID-19 cases and deaths per million people [Электронный ресурс] // Our World in Data. – URL: [https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2022-01-01..latest&uniformYAxis=0&hideControls=true&Metric=Cases+and+deaths&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=false&Color+by+test+positivity=false&country=OWID\\_WRL~RUS](https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2022-01-01..latest&uniformYAxis=0&hideControls=true&Metric=Cases+and+deaths&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=false&Color+by+test+positivity=false&country=OWID_WRL~RUS) (дата обращения: 15.11.2022).

<sup>2</sup> Кремль допустил корректировку нацпроектов из-за пандемии [Электронный ресурс] // РБК. – URL: <https://www.rbc.ru/politics/03/05/2020/5eaece1e9a7947b157729429> (дата обращения: 03.11.2022); Национальные проекты: ожидания, результаты, перспективы [Электронный ресурс] // РОСКОНГРЕСС. – URL: <https://roscongress.org/materials/natsionalnye-proekty-ozhidaniya-rezultaty-perspektivy/> (дата обращения: 03.11.2022); «Черный лебедь» с белыми перьями. Экономика России в эпоху коронакризиса [Электронный ресурс] // РОСКОНГРЕСС. – URL: <https://roscongress.org/materials/chernyy-lebed-s-belymi-peryami-ekonomika-rossii-v-epokhu-koronakrizisa/> (дата обращения: 03.11.2022).

<sup>3</sup> ИНМЕ (Institute for Health Metrics and Evaluation) – Институт измерения показателей и оценки состояния здоровья.

<sup>4</sup> Национальные проекты [Электронный ресурс] // Правительство России. – URL: <http://government.ru/rugovclassifier/section/2641/> (дата обращения: 16.10.2022).

<sup>5</sup> Государственные программы [Электронный ресурс] // Правительство России. – URL: <http://government.ru/rugovclassifier/section/2649/> (дата обращения: 16.10.2022).

<sup>6</sup> Об ограничении выбросов парниковых газов: Федеральный закон от 02.07.2021 № 296-ФЗ [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_388992/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_388992/) (дата обращения: 11.11.2022); Об утверждении стратегии социально-экономического развития Российской Федерации с низким уровнем выбросов парниковых газов до 2050 года: Распоряжение Правительства РФ от 29.10.2021 № 3052-р [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_399657/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_399657/) (дата обращения: 11.11.2022).

<sup>7</sup> Об утверждении Стратегии пространственного развития Российской Федерации на период до 2025 года: Распоряжение Правительства РФ от 13.02.2019 № 207-р (ред. от 30.09.2022) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_318094/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_318094/) (дата обращения: 12.11.2022).

руководящих принципов<sup>7, 8</sup> для решения данных проблем обозначены комплексный и дифференцированный подходы с учетом демографической ситуации, социально-экономических особенностей и природно-географических условий.

Согласно прогнозам Минэкономразвития РФ в среднесрочной перспективе, ключевыми направлениями экономической политики будут являться в том числе «пространственное развитие, предполагающее сокращение межрегиональной дифференциации в качестве жизни ...» и «развитие человеческого капитала через повышение качества и доступности медицины, образования, культуры, качественной среды и безопасности (с учетом растущих требований к качеству жизни) с использованием современных технологий» [8].

В связи с этим логично, что в информационном пространстве появляются рейтинги регионов по качеству жизни<sup>9</sup>, качеству управления<sup>10</sup> с использованием расчетных индексов, экспертных оценок по блокам показателей, характеризующих сферы жизнедеятельности людей.

Таким образом, имеющиеся предпосылки к появлению новых и уточнению существующих факторов риска, глобально модифицирующих медико-демографическую ситуацию на фоне предпринимаемых усилий по снижению бремени болезней с учетом регионального контекста, определяют актуальность направления исследований по прогнозированию и оценке потенциала общественного здоровья в территориальном аспекте.

Настоящее исследование развивает методические подходы к прогнозированию изменения ожидаемой продолжительности жизни на фоне трансформации модифицирующих ее социально-гигиенических детерминант. Ранее авторами на основе результатов релевантных и актуальных исследований в области эпидемиологии неинфекционных заболеваний был сформирован перечень социально-гигиенических детерминант (СГД) ожидаемой продолжительности жизни<sup>11</sup>, и с использованием искусственной нейронной сети (ИНС) выполнено моделирование в системе «СГД – ОПЖ» с последующей оценкой потенциала роста показателя ОПЖ на уровне Российской Федерации [17] и отдельного субъекта РФ [18] с учетом целевых показателей реализации национальных и федеральных проектов, направленных на повышение качества жизни.

Текущие исследования в данной области и реализуемые государственные проекты определили направление и актуальность данного исследования, **цель** которого состояла в установлении общероссийских закономерностей и региональных особенностей влияния показателей санитарно-эпидемиологического благополучия и образа жизни на ОПЖ и оценке резервов управления данным показателем популяционного здоровья с учетом деятельности Роспотребнадзора и реализации национальных и региональных проектов на краткосрочную и долгосрочную перспективу.

Для достижения цели исследования сформулированы и решены следующие задачи: 1) типизировать регионы по уровню санитарно-эпидемиологического благополучия (далее СЭБ) и образа жизни; 2) в соответствии с текущими тенденциями и целевыми показателями федеральных и региональных проектов задать сценарные условия изменения социально-гигиенических детерминант на среднесрочный период (до 2024 г.); 3) выполнить расчет прогнозных уровней ОПЖ по субъектам РФ (к 2024 г.) с различным уровнем санитарно-эпидемиологического благополучия и образа жизни по заданным сценарным условиям; 4) установить резервы управления ОПЖ в виде закономерностей и особенностей влияния на него дифференцированных на региональном уровне показателей санитарно-эпидемиологического благополучия и образа жизни.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлся показатель ожидаемой продолжительности жизни населения при рождении и детерминирующие его факторы среды обитания и образа жизни. В качестве исходных данных по социально-гигиеническим детерминантам и показателю ОПЖ использована официальная статистическая информация, находящаяся в открытом доступе, за временной диапазон 2010–2018 гг. на уровне всех субъектов РФ. Перечень исследуемых показателей в соответствии с МР 2.1.10.0269-21 «Определение социально-гигиенических детерминант и прогноз потенциала роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации с учетом региональной дифференциации»<sup>11</sup> включал 148 социально-гигиенических детерминант условно агрегированных в шесть групп: показатели санитарно-эпидемиологического благополучия населения (53 показателя), социально-демографические показатели (34), показатели

<sup>8</sup> Об утверждении Основ государственной политики регионального развития Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента от 16.01.2017 № 13 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_210967/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_210967/) (дата обращения: 12.11.2022).

<sup>9</sup> Лучшие регионы для жизни. Рейтинг РБК [Электронный ресурс] // РБК – URL: <https://www.rbc.ru/economics/26/04/2021/6078136e9a7947d0e9e1b1fb> (дата обращения: 26.10.2022).

<sup>10</sup> Туровский Р.Ф., Орлов Д.И. IX рейтинг эффективности управления в субъектах Российской Федерации в 2021 году [Электронный ресурс] // АПЭК: агентство политических и экономических коммуникаций. – URL: [http://www.apecom.ru/projects/item.php?SECTION\\_ID=91&ELEMENT\\_ID=7691](http://www.apecom.ru/projects/item.php?SECTION_ID=91&ELEMENT_ID=7691) (дата обращения: 26.10.2022).

<sup>11</sup> МР 2.1.10.0269-21. Определение социально-гигиенических детерминант и прогноз потенциала роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации с учетом региональной дифференциации: методические рекомендации. – М., 2021. – 113 с.

образа жизни (30), экономические показатели (14), показатели системы здравоохранения (9), погодноклиматические показатели (8).

Для выделения субъектов РФ, сопоставимых по группам показателей санитарно-эпидемиологического благополучия и образа жизни населения, по данным 2018 г. выполнен кластерный анализ методом *k*-средних. Каждая исследуемая группа детерминант была поделена на четыре кластера. Далее все субъекты РФ сопоставлялись по принадлежности к определенным кластерам в исследуемых группах социально-гигиенических детерминант.

Анализ по группам показателей санитарно-эпидемиологического благополучия и образа жизни осуществлялся с позиций возможностей управления данными факторами со стороны санитарно-эпидемиологической службы в соответствии с ее полномочиями с учетом текущих тенденций и с учетом дополнительного влияния мероприятий в рамках реализуемой в РФ проектной деятельности.

Градации кластеров от условно «лучших» до «худших» в рассматриваемых группах социально-гигиенических детерминант проводилась путем ранжирования среднекластерных значений показателей данных групп, по итогам которого наибольший результат суммации рангов считался «худшим». Для задачи сравнительной оценки выполнено ранжирование по итоговым эффектам на ОПЖ в кластерах исследуемых групп показателей.

Установление резервов управления через прогнозирование потенциала роста показателя ОПЖ осуществлялось в соответствии с алгоритмом, изложенным в МР 2.1.10.0269-21<sup>11</sup>, с применением нейросетевой модели (четырёхслойный персептрон с двумя внутренними слоями по 8 и 3 нейрона соответственно, коэффициент детерминации итоговой модели ( $R^2$ ) составил 0,78) причинно-следственных связей между факторами среды обитания и образа жизни (социально-гигиеническими детерминантами) и показателем ОПЖ с последующим определением итогового прогнозного значения ОПЖ на основе сценарного изменения всех или отдельных социально-гигиенических детерминант.

В соответствии с алгоритмом, изложенным в МР 2.1.10.0269-21<sup>11</sup>, сценарные значения показателей социально-гигиенических детерминант (независимых переменных) для базового сценария задавались согласно фактически регистрируемому в 2018 г. (в доковидный период) значениям анализируемых показателей, полученным из официальных статистических источников. Для достижения поставленной цели и решения задач текущего исследования параметризация прогнозных сценариев касалась только групп показателей санитарно-эпидемиологического благополучия населения и образа жизни, показатели других групп детерминант служили фо-

новыми характеристиками исследуемых территорий. Целевые значения двух анализируемых групп социально-гигиенических детерминант (санитарно-эпидемиологического благополучия населения и образа жизни) задавались согласно целевым значениям показателей национальных и федеральных проектов<sup>12</sup>, и расчетным (прогноznым) значениям показателей по линейным / логарифмическим трендам к 2024 г. (критерием являлось наибольшее значение коэффициента детерминации –  $R^2$ ).

Решение задачи по расчету прогнозных уровней ОПЖ (к 2024 г.) и определению резервов управления данным показателем в субъектах РФ с различным уровнем санитарно-эпидемиологического благополучия и образа жизни выполнялось по алгоритму, включающему этапы: формирование базовых и целевых сценариев изменения показателей, характеризующих социально-гигиенические детерминанты для исследуемых типов территорий; выполнение расчетов прогнозных значений ОПЖ на территориях разных типов согласно базовым и целевым сценариям; расчет потенциала роста ОПЖ населения территорий (разность модельных значений ОПЖ по базовым и целевым сценариям) с последующим определением резервов управления данным показателем.

Анализ резервов управления ожидаемой продолжительностью жизни проводился на основе спрогнозированных оценок роста данного показателя (потенциал роста ОПЖ) с учетом сценарного изменения исследуемых социально-гигиенических детерминант, общероссийских закономерностей и региональных особенностей, а также имеющегося нереализованного потенциала за счет целенаправленного управления приоритетными показателями санитарно-эпидемиологического благополучия и образа жизни.

Математическое моделирование, статистическая обработка исходных данных с последующим анализом и визуализацией результатов выполнены в математических вычислительных пакетах программ по статистическому анализу данных (Statistica 10, RStudio, MS Excel 2010).

**Результаты и их обсуждение.** По результатам кластерного анализа получено кластерное деление субъектов РФ внутри каждой из исследуемых групп социально-гигиенических детерминант (рис. 1).

По причине значимой дифференциации субъектов РФ проведено ранжирование кластеров внутри каждой из исследуемых групп социально-гигиенических детерминант (табл. 1).

В результате ранжирования среднекластерных значений показателей субъектов РФ по кластерам внутри исследуемых групп социально-гигиенических детерминант определены условно «лучшие» и «худшие» кластеры (табл. 1).

<sup>12</sup> Национальные проекты [Электронный ресурс] // Правительство России. – URL: <http://government.ru/rugov-classifier/section/2641/> (дата обращения: 16.10.2022).

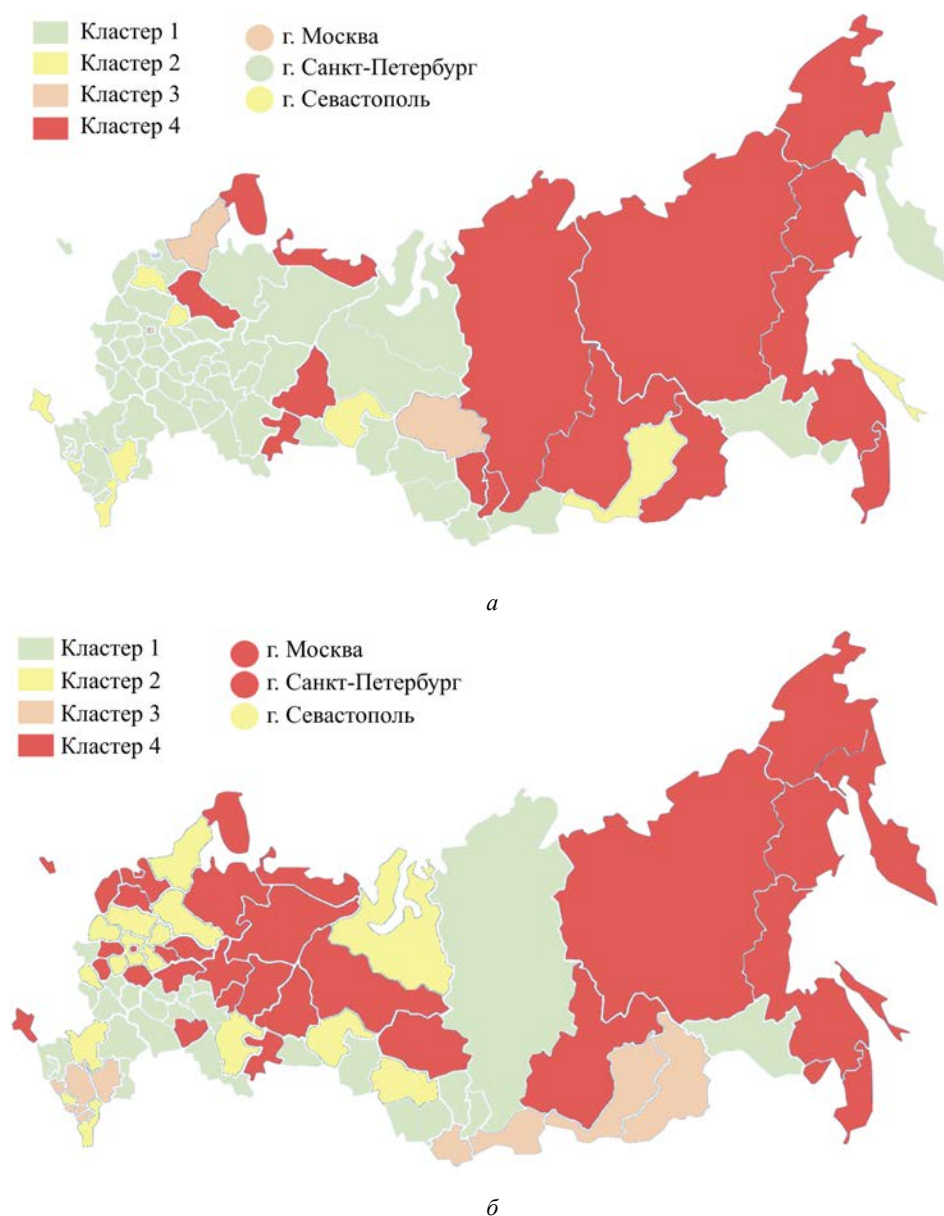


Рис. 1. Результаты кластеризации в группах показателей санитарно-эпидемиологического благополучия (а), показателей образа жизни населения (б)

Таблица 1

Результаты ранжирования кластеров в группах социально-гигиенических детерминант

Группа социально-гигиенических детерминант	Номер кластера*	Сумма рангов	Количество / Доля субъектов в кластере**
Показатели санитарно-эпидемиологического благополучия	1	120	57 (67,1)
	2	147	10 (11,8)
	3	149	3 (3,5)
	4	174	15 (17,6)
Показатели образа жизни	1	43	24 (28,2)
	2	57	17 (20,0)
	3	57	10 (11,8)
	4	63	34 (40,0)

Примечание: \* – цветом обозначен качественный признак «лучших» (зеленый) и «худших» (красный) кластеров по количественному критерию «Сумма рангов» – чем больше сумма, тем условно «хуже» кластер по исследуемой группе социально-гигиенических детерминант; \*\* – в скобках обозначена доля субъектов РФ в кластерах, %.

Таблица 2

Ранговые значения кластеров в группах показателей санитарно-эпидемиологического благополучия

Группа показателей санитарно-эпидемиологического благополучия	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
Показатели качества атмосферного воздуха	2	3	1	4
Показатели качества питьевой воды	1	4	3	2
Показатели качества почвы	1	3	2	4
Физические факторы в городских поселениях (шум, ЭМИ)	2	1	4	3
Показатели качества непродовольственной продукции	2	4	1	3
Показатели качества пищевой продукции	1	2	4	3
Показатели, характеризующие состояние рабочих мест	2	1	3	1
Категорирование объектов по санитарно-эпидемиологическим характеристикам	2	2	1	2
Хозяйствующие субъекты по категориям риска	2	1	1	1
Показатели ненормативного состояния условий труда работающего населения	1	1	2	3
Сумма по ранговым значениям	19	22	24	27

Примечание: цвета ячеек таблицы отражают среднекластерные значения по приоритетам, где красный цвет – наихудшие характеристики, зеленый – наилучшие.

Результаты кластеризации субъектов РФ внутри группы **показателей санитарно-эпидемиологического благополучия** (рис. 1, а) выявили, что субъекты РФ, отнесенные к **кластеру 1**, имеют сравнительно более благоприятные характеристики санитарно-эпидемиологического благополучия относительно других кластеров (табл. 2).

В данный кластер вошло наибольшее число субъектов РФ – 57 (Ленинградская, Тульская, Белгородская области и др.). Субъекты кластера характеризуются наиболее низкой долей источников питьевого водоснабжения, не отвечающих санитарным нормам и правилам (централизованных – 10,6 %; нецентрализованных – 11,7 %, поверхностных – 14,6 %, подземных – 10,0 %); наиболее низкой долей проб почвы, не соответствующих требованиям по санитарно-химическим показателям (3,6 %), содержанию тяжелых металлов (2,7 %). Кластер имеет наибольший удельный вес населения, обеспеченного качественной питьевой водой (городское – 95,3 %; сельское – 79,3 %). Зарегистрирована наименьшая доля проб пищевой продукции, не соответствующих санитарно-эпидемиологическим требованиям по санитарно-химическим (0,4 %) и микробиологическим показателям (3,5 %). В кластере установлена наименьшая доля работающего населения, занятого в условиях труда, не отвечающих гигиеническим нормативам (34,9 %), в том числе по таким факторам, как вибрация (4,1 %), неионизирующее излучение (0,9 %), тяжесть (17,4 %) и напряженность (4,3 %) трудового процесса. Вместе с тем кластер находится на втором месте по количеству выбросов, отходящих от стационарных источников (157 тыс. т в год), и на первом – по доле проб почвы, не соответствующих требованиям по паразитологическим показателям (1,5 %). Значения ОПЖ в регионах первого кластера в 2018 г. находились в диапазоне 66,47–82,41 г.

**Второй** по санитарно-эпидемиологическому благополучию **кластер**, в который вошло 10 субъектов РФ (Новгородская, Ярославская области, Республика Крым и др.), характеризуется меньшим количеством выбросов загрязняющих веществ, отходящих в атмосферный воздух от стационарных и передвижных источников (55,6 и 98,2 тыс. т соответственно). При этом в кластере зафиксирована наибольшая доля источников питьевого водоснабжения, не отвечающих санитарным нормам и правилам (централизованных – 39,5 %; нецентрализованных – 44,9 %, поверхностных – 50,7 %, подземных – 36,9 %). Для кластера характерна относительно высокая доля проб почвы, не соответствующих гигиеническим требованиям по санитарно-химическим показателям и показателям содержания тяжелых металлов (7,0 и 7,2 % соответственно), и низкая доля проб – по микробиологическим показателям (3,5 %). Удельный вес работающего населения, занятого в условиях, не отвечающих гигиеническим нормативам условий труда, сравнительно меньше других кластеров (35,1 %), с наименьшей долей населения под воздействием таких факторов рабочей среды, как шум (15,4 %), биологический фактор (0,5 %), микроклимат (2,9 %); и существенной долей по таким факторам, как химический (6,9 %). Для кластера характерна высокая доля проб атмосферного воздуха с превышением ПДК на сельских территориях (3,9 %). Значения ОПЖ в регионах второго кластера в 2018 г. находились в диапазоне 69,92–78,69 г.

**Третий кластер** сформирован тремя субъектами РФ (г. Москва, Республика Карелия и Томская область). Кластер, так же, как и другие, имеет ряд показателей санитарно-эпидемиологического благополучия с относительно более высокими среднекластерными уровнями. Для данного кластера харак-



терны наиболее высокие доли проб продовольственного сырья и пищевых продуктов, не соответствующих санитарно-эпидемиологическим требованиям по санитарно-химическим и микробиологическим показателям (0,68 и 6,5 % соответственно), наибольшая доля рабочих мест, не соответствующих санитарно-гигиеническим требованиям на промышленных предприятиях по шумовому и вибрационному факторам (29,0 и 47,3 % соответственно). Значения ОПЖ в регионах третьего кластера в 2018 г. составили 70,56–77,84 г.

**Четвертый кластер**, в который вошло 15 субъектов РФ (Челябинская, Иркутская области, Забайкальский край и др.), характеризуется сравнительно неблагоприятной санитарно-эпидемиологической ситуацией. Для данного кластера характерны наиболее высокие среднекластерные значения выбросов загрязняющих атмосферный воздух веществ от стационарных и передвижных источников (475,8 и 650,6 тыс. т соответственно), в городских поселениях регистрируется наибольшая доля проб атмосферного воздуха, превышающих ПДК (3,2 %). Качество питьевого водоснабжения характеризовалось высокой долей источников централизованного водоснабжения, в том числе подземных, не отвечающих санитарным нормам и правилам (22,8 и 21,9 % соответственно). На территориях регистрируются сравнительно высокие доли проб почвы, не соответствующих гигиеническим требованиям по санитарно-химическим, микробиологическим показателям и по содержанию тяжелых металлов (11,9; 11,4 и 10,9 % соответственно). Для кластера характерны самые высокие доли проб с превышением гигиенических нормативов по антибиотикам – 1,2 % для продовольственной продукции, и по санитарно-химическим показателям – 10,1 % для непродовольственной продукции. Кластер характеризуется наибольшим удельным весом работающего населения, занятого в условиях труда, не отвечающих гигиеническим нормативам как в целом (51,7 %), так и по отдельным факторам (шум – 28,9 %; вибрация – 10,3 %; тяжесть трудового процесса –

27,7 % и др.). Значения ОПЖ в регионах четвертого кластера в 2018 г. находились в диапазоне 63,58–72,72 г. Следует отметить, что большая часть городов-участников федерального проекта «Чистый воздух» (9 городов, 75 %) находятся в субъектах данного кластера.

Кластеризация субъектов РФ внутри группы **показателей образа жизни населения** (рис. 1, б) показала, что в **первый кластер** вошло 24 субъекта РФ (Оренбургская, Волгоградская области, Республика Татарстан и др.). Как и в случае с группой санитарно-эпидемиологических показателей, данный кластер являлся относительно более благополучным по анализируемой группе показателей (табл. 3). Для данного кластера характерно сравнительно небольшое недопотребление относительно рекомендуемых норм<sup>13</sup> продуктов питания, в том числе овощей (23,4 %) и фруктов (26,3 %); сравнительно низкие значения этилового спирта, приходящегося на душу взрослого населения (7,5 л/г. на душу взрослого населения); сравнительно высокая доля населения, занимающегося физической культурой и спортом (44,7 %). Значения ОПЖ в регионах первого по показателям образа жизни населения кластера в 2018 г. находились в диапазоне 69,11–74,35 г.

**Второй кластер** включал 16 субъектов РФ (Курская, Новосибирская области, Ямало-Ненецкий автономный округ и др.). Кластер характеризуется наиболее оптимальными (приближенными к рекомендуемым нормам, сравнительно меньшими уровнями недопотребления) характеристиками питания населения по овощам (-18,1 %), фруктам (-15,8 %), картофелю (-26,2 %), молокопродуктам (-10,2 %), яйцу (-4,2 %), при этом зафиксировано избыточное потребление мясопродуктов (+37,3 %), сахара (+53,4 %) и масла (+13,8 %). Для территорий кластера характерно высокое потребление алкогольной продукции относительно первого и третьего кластеров, но ниже четвертого кластера. В кластере отмечена большая относительно других кластеров недостаточность общего количества спортивных объектов и сооружений, в особенности спортивных залов

Таблица 3

Ранговые значения кластеров в группах показателей образа жизни населения

Группа показателей образа жизни населения	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
Количественные характеристики потребления продуктов питания населением	1	2	4	3
Количественные характеристики розничных продаж алкогольной продукции населению	2	3	1	4
Показатели физической активности населения	1	3	4	2

Примечание: цвета ячеек таблицы отражают среднекластерные значения по приоритетам, где красный цвет – наихудшие характеристики, зеленый – наилучшие.

<sup>13</sup> Об утверждении Рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 августа 2016 г. № 614 [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71385784/> (дата обращения: 15.11.2022).



и стадионов, при этом показатель, характеризующий долю населения, занимающегося физической культурой и спортом, находится на достаточно высоком уровне (42,24 % – 2-е ранговое место). Минимальное и максимальное значения ОПЖ в регионах второго кластера в 2018 г. составили 70,47 и 78,69 г. соответственно.

В **третий** по показателям образа жизни **кластер** вошло 10 субъектов РФ (Карачаево-Черкесская Республика, Республика Алтай, Забайкальский край и др.). Кластер характеризуется наименьшими уровнями розничных продаж алкогольной продукции (этиловый спирт – 3,8 л/г. на душу взрослого населения), при этом имеются наибольшие отклонения в недопотреблении населением продуктов питания относительно рекомендуемых норм (овощи – 35,9 %; фрукты – 41,4 %; молокопродукты – 27,4 %; рыба и морепродукты – 37,1 %). Доля населения, занимающегося физической культурой и спортом, находится на относительно низком уровне (40,1 %). Значения ОПЖ в регионах третьего по показателям образа жизни населения кластера в 2018 г. составили 66,47–82,41 г.

**Четвертый кластер** включал в себя 34 субъекта РФ (Кировская, Орловская, Свердловская области и др.) и по совокупности показателей образа жизни в целом характеризовался как «неблагополучный» относительно других кластеров. Для регионов данного кластера установлены наибольшие уровни розничных продаж по видам алкогольной продукции (10,7 л/г. на душу взрослого населения). Уровни потребления продуктов питания по видам ниже рекомендуемых норм<sup>14</sup> (овощи – 34,6 %, фрукты – 32,8 % и др.); низкая доля населения, занимающегося физической культурой и спортом, – 39,7 %, несмотря на относительно высокую инфраструктурную оснащенность (237 спортивных сооружений на 100 тысяч населения). Минимальное и максимальное значения ОПЖ в регионах четвертого кластера в 2018 г. составили 63,58 и 77,84 г. соответственно.

Выполненная по результатам кластеризации оценка потенциала роста показателя ОПЖ с учетом текущих тенденций и дополнительного влияния реализуемых в настоящее время национальных и федеральных проектов показала значимую дифференциацию эффектов на ОПЖ отдельных подгрупп показателей санитарно-эпидемиологического благополучия и образа жизни и групп в целом в регионах, относящихся к различным типам (кластерам).

В целом по РФ по регистрируемым в настоящее время в группе показателей **санитарно-эпидемиологического благополучия** тенденциям к 2024 г. наблюдается вариативность эффектов на ОПЖ: от -289 до 1398 дней. Отрицательные эффекты на ОПЖ

по текущим тенденциям отмечаются в отдельных регионах четвертого и третьего типов, для которых установлены наиболее выраженные отклонения от гигиенических нормативов по отдельным показателям санитарно-эпидемиологического благополучия и / или наблюдаются негативные тенденции на краткосрочный период (к 2024 г.) по детерминантам данной группы.

В **четвертом типе** (кластере) регионов, который характеризуется эффектами на ОПЖ от изменения санитарно-эпидемиологических детерминант к 2024 г. по текущим тенденциям в диапазоне (-289) –220 дней, положительный эффект, прогнозирующий рост ОПЖ, обусловлен улучшением параметров условий труда работающего населения, качества непродовольственной продукции, качества питьевой воды (рис. 2, б). Минимальный эффект на ОПЖ по текущим тенденциям в среднем на территориях данного кластера оказывают показатели качества почвы, пищевой продукции, характеристика объектов по категориям риска нарушения санитарно-эпидемиологических требований. Отрицательный эффект на ОПЖ по текущим тенденциям в среднем на территориях данного кластера обусловлен показателями качества почвы.

Реализация федеральных проектов «Чистый воздух», «Чистая вода» и других на территориях данного кластера дополнительно сможет дать эффекты на ОПЖ в диапазоне от 9 до 420 дней. Такая вариативность обусловлена иными значимыми текущими тенденциями показателей санитарно-эпидемиологического благополучия и внутренними взаимосвязями между отдельными детерминантами данной группы. При этом остается значимый резерв роста показателя ОПЖ за счет улучшения других санитарно-эпидемиологических показателей, эффекты изменения которых к 2024 г. не привели к значимому улучшению санитарно-эпидемиологической ситуации на территориях кластера (см. рис. 2, а, б). Так, реализация национальных проектов и приведение не соответствующих санитарно-эпидемиологическим требованиям показателей до «лучших» (максимально приближенных к гигиеническим нормативам и требованиям) в данном кластере значений санитарно-эпидемиологических показателей могут дать прирост до 740 дней.

В **третьем типе** регионов эффекты на ОПЖ по текущим тенденциям к 2024 г. варьируются от -191 до 1398 дней. Наибольший положительный эффект на ОПЖ на краткосрочную перспективу окажет улучшение показателей качества атмосферного воздуха, качества пищевой продукции, характеристика объектов по категориям риска нарушений санитарно-эпидемиологических требований, минимальные эффекты связаны с показателями условий

<sup>14</sup> Об утверждении Рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 августа 2016 г. № 614 [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71385784/> (дата обращения: 15.11.2022).

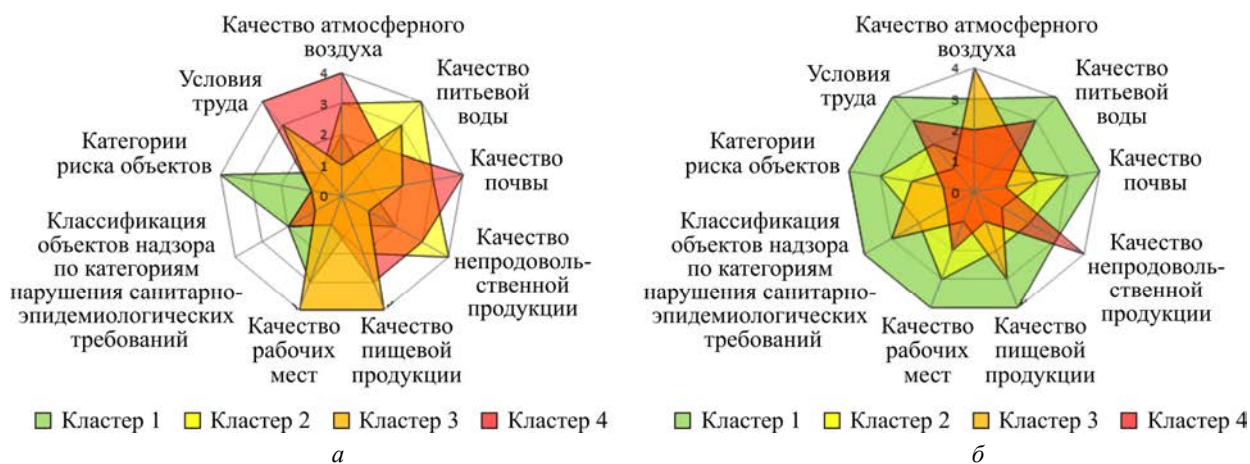


Рис. 2. Результаты ранжирования кластеров в группе показателей санитарно-эпидемиологического благополучия: а – по ранговым значениям показателей на 2018 г.; б – по совокупным эффектам на ОПЖ подгрупп показателей к 2024 г. (1-й ранг – наиболее благополучная ситуация / наименьший эффект на ОПЖ, 4-й ранг – наименее благополучная ситуация / наибольший эффект на ОПЖ)

труда, качества рабочих мест, качества непродовольственной продукции. Текущие тенденции показателей качества питьевой воды в отдельных регионах кластера оказывают негативные эффекты на потенциал роста ОПЖ. Реализация текущих федеральных проектов может дать дополнительно прирост ОПЖ до 42 дней. Резервами роста показателя ОПЖ к 2024 г. дополнительно может являться улучшение показателей условий труда, качества рабочих мест, качества питьевой воды (см. рис. 2, а, б).

Текущие тенденции санитарно-эпидемиологических детерминант в регионах **второго типа** могут обусловить эффект на ОПЖ к 2024 г. в диапазоне – 39–853 дня. Потенциал роста ОПЖ на территориях данного кластера в большей степени связан с показателями качества почвы, качества рабочих мест, структурой хозяйствующих объектов по категории риска. Отрицательный эффект на ОПЖ оказывают текущие тенденции показателей качества атмосферного воздуха и питьевой воды. Реализация проектной деятельности на территориях кластера прогнозно обеспечит дополнительный прирост порядка 10 % к эффектам на ОПЖ при наблюдаемых тенденциях санитарно-эпидемиологических показателей. Кроме того, остается резерв дополнительного роста ОПЖ за счет дальнейшего улучшения параметров качества питьевой воды и атмосферного воздуха.

Для регионов **первого типа**, имеющих сравнительно более благоприятные характеристики санитарно-эпидемиологического благополучия относительно других кластеров, по текущим тенденциям потенциал роста ОПЖ к 2024 г. составил 100–318 дней. Регионы кластера в наибольшей степени реализовали потенциал роста ОПЖ за счет управления большей частью приоритетных для данного кластера санитарно-эпи-

демиологических показателей: качества питьевой воды, почвы, условий труда и пр. Реализация федеральных проектов в случае достижения целевых значений соответствующих показателей к 2024 г. даст дополнительный положительный эффект на ОПЖ в диапазоне 6–57 дней. Резервами дополнительного повышения значений показателя ОПЖ является минимизация негативных эффектов на здоровье населения в результате дальнейшего улучшения условий труда на рабочих местах, качества атмосферного воздуха, непродовольственной продукции.

Прогнозируемое изменение **показателей образа жизни** населения к 2024 г. с учетом дополнительного влияния реализуемых в настоящее время национальных и федеральных проектов в целом по РФ может иметь следствием увеличение ОПЖ на 107–659 дней. Дифференциация регионов по эффектам на ОПЖ обусловлена как базовыми значениями анализируемых показателей образа жизни, так и регистрируемыми тенденциями данных детерминант (рис. 3, а).

Для территорий **первого кластера**, характеризующихся наиболее благоприятными показателями образа жизни, потенциал роста ОПЖ варьировался от 1070 до 280 дней. Наибольший прирост потенциала роста ОПЖ может быть реализован в случае достижения целевых показателей федерального проекта «Укрепление общественного здоровья»<sup>15</sup> и федерального проекта «Спорт – норма жизни»<sup>16</sup> за счет снижения потребления алкогольной продукции и увеличения двигательной активности населения согласно региональным целевым значениям. Потенциальным источником дальнейшего роста ОПЖ в данной группе факторов может являться дальнейшее снижение потребления алкогольной продукции.

<sup>15</sup> Федеральный проект «Укрепление общественного здоровья» [Электронный ресурс] // Минтруд России. – URL: <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demography/4> (дата обращения: 23.11.2022).

<sup>16</sup> Федеральный проект «Спорт – норма жизни» [Электронный ресурс] // Минтруд России. – URL: <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demography/5> (дата обращения: 23.11.2022).

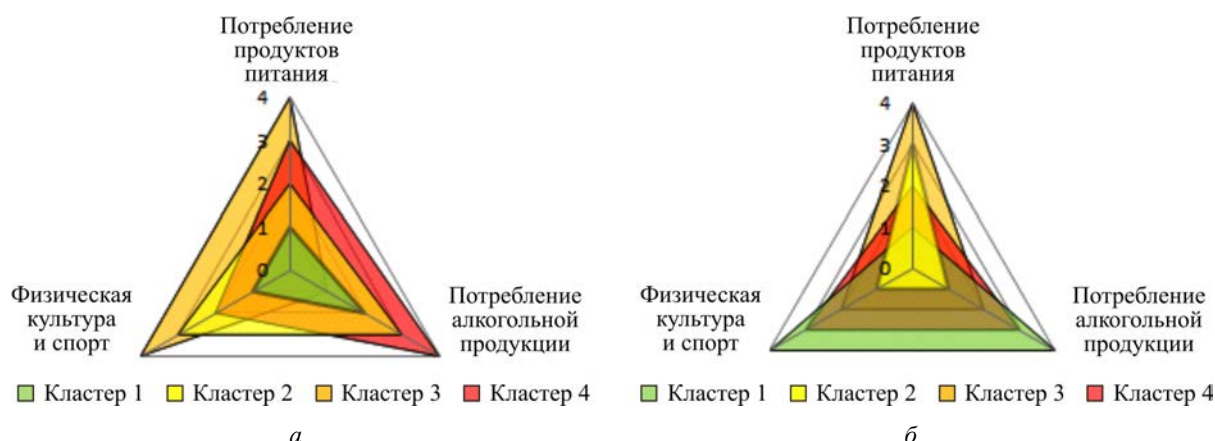


Рис. 3. Результаты ранжирования кластеров в группе показателей образа жизни населения: *а* – по ранговым значениям подгрупп факторов на 2018 год; *б* – по совокупным эффектам на ОПЖ подгрупп показателей к 2024 г. (1-й ранг – наиболее благополучная ситуация / наименьший эффект на ОПЖ, 4-й ранг – наименее благополучная ситуация / наибольший эффект на ОПЖ)

На территориях **второго и третьего кластеров** текущие тенденции к 2024 г. и реализация соответствующей проектной деятельности может обеспечить прирост показателя ОПЖ на 229–352 дня и 266–654 дня. Данный эффект на ОПЖ на территориях данных кластеров в большей степени может быть реализован за счет тенденций к оптимальному (рекомендованным Минздравом России рациональным нормам потребления пищевых продуктов<sup>17</sup>) уровню потребления продуктов питания. Увеличение двигательной активности населения и приведение к рекомендуемому оптимуму потребления продуктов питания (овощей, фруктов, мясопродуктов и др.) населением может обеспечить дополнительный прирост ОПЖ на данных территориях.

Потенциал роста ОПЖ **четвертого кластера** может быть реализован прогнозируемым повсеместным улучшением всех подгрупп показателей образа жизни, наибольший эффект обусловлен снижением до целевых уровней<sup>17</sup> потребления алкогольной продукции и оптимальным потреблением продуктов питания (мясопродуктов, молокопродуктов, овощей и пр.). Диапазон потенциального роста ОПЖ к 2024 г. на территориях данного кластера в случае изменения соответствующих модифицирующих факторов образа жизни составил 290–659 дней.

Модифицирующее влияние управляемых деятельностью Роспотребнадзора детерминант с учетом значимой дифференциации регионов может обеспечить вклад в достижение целевых региональных значений ОПЖ к 2024 г. (без учета ковид-обусловленных процессов) на уровне: 8–62 % в части улучшения санитарно-эпидемиологического состояния территорий, 5–45 % – распространения практик здорового образа жизни.

Следует отметить, что модифицирующее влияние на ОПЖ показателей санитарно-эпидемиологического состояния территорий и образа жизни населения страны осуществляется на фоне действия сопутствующих модифицирующих факторов (экономических, социально-демографических, системы здравоохранения и др.), изменения которых могут иметь следствием трансформацию силы и направленности влияния исследуемых факторов, управляемых деятельностью Роспотребнадзора.

Резервами роста ОПЖ во всех регионах РФ остается дальнейшее улучшение санитарно-эпидемиологической ситуации и индивидуальных и популяционных показателей образа жизни с использованием оптимальной модели управления детерминантами, учетом региональной дифференциации и тенденций текущей демографической ситуации.

Полученные результаты сценарного прогнозирования изменения социально-гигиенических детерминант показали, что за счет достижения целевых показателей в рамках текущей проектной деятельности возможно получение больших эффектов в области улучшения медико-демографической ситуации. Реализация комплексных мероприятий (национальные, федеральные проекты) может являться эффективным инструментом улучшения показателей общественного здоровья, особенно на территориях с напряженной санитарно-эпидемиологической обстановкой.

Оценки комплексного влияния факторов среды обитания на популяционное здоровье регулярно проводятся в разных областях науки и междисциплинарных исследованиях с применением различных методических подходов, соответствующих конкретным

<sup>17</sup> Об утверждении Рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 августа 2016 г. № 614 [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71385784/> (дата обращения: 15.11.2022).

целям и задачам исследования. В работах Т.Б. Мельниковой с соавт. представлены результаты регрессионного и факторного анализа причинно-следственных связей между относительно небольшим количеством независимых переменных и результатами выборочного наблюдения Росстата за состоянием здоровья населения (самооценка населением здоровья); при этом установлено, что факторы санитарно-эпидемиологического благополучия и образа жизни имеют весомое значение для оценки населением своего здоровья [19, 20]. О.В. Куделина и М.А. Канева в своей работе по сравнительному анализу доступных статистических показателей (ОПЖ, ОПЗЖ<sup>18</sup>, расходы на здравоохранение и др.) на предмет их возможного применения в качестве индикатора (прокси-переменной) капитала здоровья пришли к выводу об отсутствии универсального показателя, установив, что показатели ОПЖ и ОПЗЖ являются оптимальными показателями «последствий»<sup>19</sup>, резюмируя, что выбор показателя осуществляется исходя из задач исследования [21].

В монографии И.П. Шибалкова и О.П. Недоспасовой в качестве метода моделирования причинно-следственных связей между показателем ОПЖ и факторами среды обитания используются регрессионная модель, факторный анализ, проводится кластерный анализ регионов РФ. Авторы приходят к выводу, что наравне с развитием медицинских служб и технологий должны предприниматься усилия по сокращению неравенства в отношении здоровья [22]. Методический подход нашего исследования подразумевает использование более широкого набора исследуемых показателей и период их агрегирования, учитывает сразу весь комплекс факторов с их модифицирующим взаимодействием между собой и позволяет получать совокупные количественные оценки эффекта на ОПЖ и по каждому фактору независимо (с учетом фона).

В работе А.И. Пьянковой и Т.А. Фаттахова при помощи декомпозиционного анализа приводится оценка резервов увеличения показателя ОПЖ в северных регионах России за счет снижения показателей смертности по причине болезней системы кровообращения и внешних причин [23]. В нашем исследовании использован системный подход в части составления сценариев прогнозного изменения социально-гигиенических детерминант для различных типов регионов РФ, предполагающий использование как трендовых изменений комплекса независимых переменных, так и целевых значений показателей национальных и федеральных проектов, с последующим определением приоритетов и резервов управления.

Схожий подход сравнительной оценки регионов РФ по нескольким показателям в разрезе условий жизни и ресурсной обеспеченности системы здравоохранения применен в работе С.А. Бойцова и соавт. [24]. В своей работе авторы отмечают, что квартильное деление по показателю ППЖ<sup>20</sup> выявило значительную дифференциацию субъектов по экономическим и географическим характеристикам внутри квартилей, указывая на многофакторность итоговых уровней показателей здоровья населения, нелинейный характер взаимосвязей между переменными и необходимость создания мультидисциплинарных команд исследования в данной области. В нашей работе проблема неоднородности состава изучаемых групп субъектов РФ с дальнейшей сравнительной оценкой решается проведением типологизации внутри рассматриваемых групп социально-гигиенических показателей. Кроме того, применение модели ИНС позволило учесть нелинейность характера взаимосвязей между независимыми переменными.

Использованный широкий набор данных из 148-и детерминирующих показателей за период 2010–2018 гг. позволил создать оптимальную нейросетевую модель прогнозирования показателя ОПЖ, что является достоинством исследования. Вместе с тем результаты моделирования ограничены этими же данными, что не позволяет без дообучения модели ИНС корректно прогнозировать текущие значения показателя ОПЖ с учетом, например, влияния пандемии COVID-19, последствий санкционной экономики и других глобальных процессов. Условная группировка показателей выполнялась по источникам информации и / или по смысловому содержанию показателя, что создает удобство обработки и представления информации, однако в случае реконфигурации групп могут измениться их совокупные эффекты на показатель ОПЖ. Фундаментальным ограничением исследования является выбранная зависимая переменная – ОПЖ при рождении как гипотетическая величина, проецирующая текущие уровни смертности по причинам на будущее поколение. Перечень исследуемых независимых показателей также может ограничивать полученные в исследовании результаты по эффектам на ОПЖ в части недоучета влияния иных модифицирующих факторов.

Перспективными направлениями дальнейшей разработки темы будут являться: уточнение перечня независимых переменных, включение иных критериев выбора независимых показателей, стандартизация групп показателей (сопоставимость с другими исследованиями); выполнение коррекции модели

<sup>18</sup> ОПЗЖ – ожидаемая продолжительность здоровой жизни.

<sup>19</sup> По методологии Logframe (Всемирный банк) исследуемые показатели делятся следующим образом: «вход – выход – результаты – последствия». Показатели категории «последствия» лучше измеряют эффекты на определенные сферы благополучия человека.

<sup>20</sup> ППЖ – потерянные годы потенциальной жизни.

или расчет поправок, учитывающих влияние пандемии COVID-19 и экономических преобразований, или построение новой модели; исследование причинно-следственных связей между смертностью населения по причинам и социально-гигиеническими детерминантами для установления их вклада в итоговые значения показателя ОПЖ и детализации результатов. Кроме того, в дальнейшем могут быть оптимизированы методы прогнозирования, критерии определения прогнозных значений детерминант с учетом их «природы» и темпов изменения, предложены решения оптимизационной задачи и оптимальная модель управления.

#### Выводы:

1. Деятельность Роспотребнадзора в рамках своих полномочий в части обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и распространения практик здорового образа жизни оказывает положительное модифицирующее влияние на интегральный показатель здоровья – ОПЖ: с учетом значимой дифференциации регионов вклад в достижение целевых региональных значений ОПЖ к 2024 г. (без учета ковид-обусловленных процессов) составляет 8–62 % по группе показателей санитарно-эпидемиологического состояния территорий и 5–45 % – по группе показателей образа жизни.

2. Субъекты РФ дифференцированы по уровню санитарно-эпидемиологического благополучия и образа жизни и обладают особенностями модифицирующего влияния данных факторов на потенциал роста показателя ОПЖ в краткосрочной перспективе, для каждого типа территорий определены приоритетные факторы, обеспечивающие максимальный положительный эффект на ОПЖ. Для 4-го типа регионов с наиболее неблагоприятной санитарно-эпидемиологической обстановкой приоритетными для управления факторами являются условия труда работающего населения, качество продовольственной продукции, качество питьевой воды и атмосферного воздуха. Для территорий с наиболее неблагоприятными показателями образа жизни (четвертый кластер) приоритетными по эффекту на ОПЖ факторами являются: уровни потребления алкогольной

продукции, продуктов питания и их сбалансированность, двигательная активность населения.

3. Реализация национальных проектов в части улучшения санитарно-эпидемиологического благополучия и показателей образа жизни в условиях достижения целевых показателей на фоне текущих тенденций и региональной дифференциации дополнительно может обеспечить прирост ОПЖ к 2024 г. на 6–420 и 107–659 дней соответственно.

4. Резервом роста ОПЖ для всех типов субъектов РФ является улучшение условий труда, качества питьевой воды и атмосферного воздуха, которое в краткосрочной и среднесрочной перспективе может дать регионально дифференцированный положительный эффект на ОПЖ. Все типы регионов обладают резервом роста показателя ОПЖ за счет улучшения исходных уровней показателей санитарно-эпидемиологического состояния территорий и образа жизни, эффекты от изменения которых к 2024 г. без дополнительных управленческих решений не приведут к значимому улучшению санитарно-эпидемиологической ситуации и популяционных характеристик образа жизни населения.

5. Показатели санитарно-эпидемиологического состояния территорий и образа жизни населения оказывают модифицирующее влияние на ОПЖ на фоне действия иных факторов (экономических, социально-демографических, системы здравоохранения и др.), изменения которых могут иметь следствием трансформацию силы и направленности влияния факторов, управляемых деятельностью Роспотребнадзора. Дифференциация регионов по эффектам на ОПЖ обусловлена как исходными (базовыми) значениями, так и регистрируемыми тенденциями исследуемых детерминант.

6. Установленные общероссийские и региональные детерминанты необходимо учитывать при построении оптимизационной модели управления ОПЖ с учетом резервов ее роста.

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

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

#### Список литературы

1. World Health Statistics, 2022: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals [Электронный ресурс] // WHO. – 2022. – 125 p. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157> (дата обращения: 15.11.2022).
2. 2022 Special Report on Human Security. New Threats to Human Security in the Anthropocene: Demanding Greater Solidarity // United Nations. – 2022. – 186 p. DOI: 10.18356/9789210014007
3. Literature Review of Omicron: A Grim Reality Amidst COVID-19 / S. Arora, V. Grover, P. Saluja, Y.A. Algarni, S.A. Saquib, S.M. Asif, K. Batra, M.Y. Alshahrani [et al.] // Microorganisms. – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. 451. DOI: 10.3390/microorganisms10020451
4. Классификация варианта «омикрон» (B.1.1.529) как варианта вируса SARS-CoV-2, вызывающего беспокойство [Электронный ресурс] // ВОЗ. – 2021. – URL: [https://www.who.int/ru/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/ru/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) (дата обращения: 15.11.2022).
5. Беспрецедентная и незавершенная пандемия: COVID-19 и последствия для национальной и международной политики: краткий обзор. – Париж, Франция: Международный научный совет, 2022. – 13 с. DOI: 10.24948/2022.03
6. COVID-19 and the 2030 Agenda for Sustainable Development [Электронный ресурс] // United Nations. – 2021. – URL: <https://www.ohchr.org/en/sdgs/covid-19-and-2030-agenda-sustainable-development> (дата обращения: 15.11.2022).

7. Zyryanov S.M., Kalmykova A.V. Problems of Implementation of National Projects: Breaking in the Period of the Pandemic and the Way Out of the Crisis // International Journal of Economics and Business Administration. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 848–860. DOI: 10.35808/ijeba/634
8. Прогноз социально-экономического развития Российской Федерации на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов [Электронный ресурс] // Минэкономразвития России. – 2021. – URL: [https://www.economy.gov.ru/material/file/d7f5f5dea44bda4c30d42aac04cc1fca/prognoz\\_socialno\\_ekonom\\_razvitiya\\_rf\\_2022-2024.pdf](https://www.economy.gov.ru/material/file/d7f5f5dea44bda4c30d42aac04cc1fca/prognoz_socialno_ekonom_razvitiya_rf_2022-2024.pdf) (дата обращения: 23.11.2022).
9. Прогноз социально-экономического развития Российской Федерации на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов [Электронный ресурс] // Минэкономразвития России. – 2022. – URL: [https://www.economy.gov.ru/material/file/ea2fd3ce38f2e28d51c312acf2be0917/prognoz\\_socialno\\_ekonom\\_razvitiya\\_rf\\_2023-2025.pdf](https://www.economy.gov.ru/material/file/ea2fd3ce38f2e28d51c312acf2be0917/prognoz_socialno_ekonom_razvitiya_rf_2023-2025.pdf) (дата обращения: 23.11.2022).
10. The Lancet: Согласно результатам последних глобальных исследований заболеваемости, пандемию COVID-19 разгоняют роковое стечение обстоятельств: рост числа хронических заболеваний на фоне сбоев в системе общественного здравоохранения [Электронный ресурс] // IHME. – 2020. – URL: [https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/Projects/GBD/GBD-2019-News-Release\\_Russian.pdf](https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/Projects/GBD/GBD-2019-News-Release_Russian.pdf) (дата обращения: 15.11.2022).
11. The Problems Experienced by Employees with Chronic Disease during the COVID-19 Pandemic / D. Tengilimoğlu, U. Gönüllü, O. Işık, N. Tosun, A. Zekioglu, O. Tengilimoğlu, M. Younis // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 578. DOI: 10.3390/ijerph19010578
12. The financial burden from non-communicable diseases in low-and middle-income countries: A literature review / H.T. Kankeu, P. Saksena, K. Xu, D.B. Evans // Health Res. Policy Syst. – 2013. – Vol. 11. – P. 31. DOI: 10.1186/1478-4505-11-31
13. Sixty-Sixth World Health Assembly. Follow-Up to the Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases [Электронный ресурс] // WHO. – 2013. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/150161> (дата обращения: 17.11.2022).
14. Investing in non-communicable disease prevention and management to advance the Sustainable Development Goals / R. Nugent, M.Y. Bertram, S. Jan, L.W. Niessen, F. Sassi, D.T. Jamison, E. González Pier, R. Beaglehole // Lancet. – 2018. – Vol. 391, № 10134. – P. 2029–2035. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30667-6
15. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systemic analysis for the Global Burden of Diseases Study 2019 // Lancet. – 2020. – Vol. 396, № 10258. – P. 1223–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2
16. Зенкина Е.В., Ивина Н.В. Современные глобальные тенденции экономики устойчивого развития // Инновации и инвестиции. – 2021. – № 1. – С. 48–51.
17. Прогноз потенциала роста ожидаемой продолжительности жизни населения Российской Федерации на основе сценарного изменения социально-гигиенических детерминант с использованием искусственной нейронной сети / Н.В. Зайцева, С.В. Клейн, М.В. Глухих, Д.А. Кирьянов, М.Р. Камалтдинов // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 2. – С. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.01
18. Глухих М.В. Прогноз изменения ожидаемой продолжительности жизни с учетом изменения модифицирующих его показателей в результате реализации комплексных мероприятий (на примере субъекта Российской Федерации) // Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения: материалы всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием / под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь, 2021. – С. 21–25.
19. Мельникова Т.Б., Пьянкова А.Ю. Влияние факторов социальной активности и образа жизни на ожидаемую продолжительность здоровой жизни населения региона // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Экономика и управление. – 2021. – Т. 7, № 2. – С. 53–60.
20. Мельникова Т.Б., Гладыш Е.Д. Влияние факторов состояния и качества окружающей среды на ожидаемую продолжительность здоровой жизни // Геополитика и экогеодинамика регионов. – 2021. – Т. 7, № 2. – С. 241–250. DOI: 10.37279/2309-7663-2021-7-2-237-246
21. Куделина О.В., Канева М.А. Выбор индикатора капитала здоровья в российских регионах // Экология человека. – 2020. – Т. 27, № 9. – С. 18–27. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-9-18-27
22. Шибалков И.П., Недоспасова О.П. Комплексная оценка влияния социально-экономических факторов на ожидаемую продолжительность жизни населения регионов России. – Томск: ООО «СТТ», 2020. – 332 с.
23. Пьянкова А.И., Фаттахов Т.А. Резервы роста ожидаемой продолжительности жизни в северных регионах России // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 89–96. DOI: 10.17116/profmed20202302189
24. Потерянные годы потенциальной жизни, условия жизни, ресурсные показатели системы здравоохранения и экономические показатели: сравнительная оценка регионов / С.А. Бойцов, И.В. Самородская, В.Ю. Семенов, В.А. Выгодин // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 132–138. DOI: 10.18821/0869-866X-2017-25-3-132-138

*Ожидаемая продолжительность жизни в субъектах Российской Федерации с различным уровнем санитарно-эпидемиологического благополучия и образа жизни населения. Резервы управления / С.В. Клейн, Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, М.В. Глухих // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 18–32. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.02*



UDC 613; 614  
DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.02.eng



Research article

## LIFE EXPECTANCY AT BIRTH IN RF REGIONS WITH DIFFERENT SANITARY-EPIDEMIOLOGICAL WELLBEING AND DIFFERENT LIFESTYLES. MANAGEMENT RESERVES

S.V. Kleyn<sup>1</sup>, G.G. Onishchenko<sup>2,3</sup>, N.V. Zaitseva<sup>1,2</sup>, M.V. Glukhikh<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>Russian Academy of Sciences, Medical Science Department, 14 Solyanka Str., Moscow, 109240, Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2 Bol'shaya Pirogovskaya Str., bldg 4, Moscow, 119991, Russian Federation

*The article focuses on estimating reserves of growth in life expectancy at birth (LEB) for the RF population in regions with different sanitary-epidemiological wellbeing and people's lifestyles. The existing trends in the country development within the regional context corroborate relevance of the present study.*

*The methodical approach includes use of factor and cluster analysis, artificial neuron networks, and scenario forecasting. Activities performed by Rospotrebnadzor within its authority produce positive modifying effects on LEB as an integral health indicator. Differentiated contribution made by these activities to achieving regional target LEB levels by 2024 (COVID-related processes excluded) amounts to 8–62 % as per the group of indicators that describes a sanitary-epidemiological situation on a given territory and 5–45 % as per the group of lifestyle-related indicators.*

*We identified priority factors for each of four types of regions; these factors provide the maximum positive effect on LEB. Working conditions for working population, quality of drinking water, ambient air and nonfoods are priority manageable factors in regions where the sanitary-epidemiological situation is the most unfavorable. Levels of alcohol and food consumption, balanced diets and people's physical activity are the priority manageable factors in regions with the most unfavorable lifestyle-related indicators.*

*The study revealed that additional LEB growth would be secured if the targets set within national projects were achieved. By 2024, this additional LEB growth would equal 6–420 days and 107–659 days accordingly given the existing trends and regional differentiation as regards improved sanitary-epidemiological situation in regions and people's lifestyles. Improved working conditions, better quality of drinking water and ambient air are reserves of LEB growth for all types of the RF regions in short and middle-term. A potential reserve of LEB growth and priority determinants were identified for each type of regions. These identified national and regional determinants should be considered when building an optimization model of LEB management allowing for reserves of its growth.*

*The study results develop the authors' methodical approach to estimating potential LEB growth based on scenario modeling; they are consistent with the results obtained by other relevant studies. We have identified limitations of the present study as well as prospects and trends for future research.*

**Keywords:** life expectancy at birth, LEB, socio-hygienic determinants, environmental factors, lifestyle-related factors, sanitary-epidemiological wellbeing, RF regions, forecast, artificial neuron networks, cluster analysis.

### References

1. World Health Statistics, 2022: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. WHO, 2022, 125 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157> (November 15, 2022).
2. 2022 Special Report on Human Security. New Threats to Human Security in the Anthropocene: Demanding Greater Solidarity. *United Nations*, 2022, 186 p. DOI: 10.18356/9789210014007 (November 15, 2022).
3. Arora S., Grover V., Saluja P., Algarni Y.A., Saquib S.A., Asif S.M., Batra K., Alshahrani M.Y. [et al.]. Literature Review of Omicron: A Grim Reality Amidst COVID-19. *Microorganisms*, 2022, vol. 10, no. 2, pp. 451. DOI: 10.3390/microorganisms10020451

© Kleyn S.V., Onishchenko G.G., Zaitseva N.V., Glukhikh M.V., 2022

**Svetlana V. Kleyn** – Professor of the Russian Academy of Sciences, 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>).

**Gennadiy G. Onishchenko** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Head of Russian Academy of Education, Doctor of Medical Sciences, Professor (e-mail: [journal@fcrisk.ru](mailto:journal@fcrisk.ru); tel.: +7 (499) 245-06-55 (ext. 201); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0135-7258>).

**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>).

**Maxim V. Glukhikh** – Junior Researcher at the Department for Systemic Procedures of Sanitary-Hygienic Analysis and Monitoring (e-mail: [gluhikh@fcrisk.ru](mailto:gluhikh@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-8306>).

4. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-Cov-2 Variant of Concern. *WHO*, 2021. Available at: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) (November 15, 2022).
5. Unprecedented & Unfinished: COVID-19 and Implications for National and Global Policy. Paris, France, International Science Council, 2022, 9 p. Available at: <https://council.science/wp-content/uploads/2020/06/UnprecedentedAndUnfinished-ExecutiveSummaryEN.pdf> (November 15, 2022).
6. COVID-19 and the 2030 Agenda for Sustainable Development. *United Nations*, 2021. Available at: <https://www.ohchr.org/en/sdgs/covid-19-and-2030-agenda-sustainable-development> (November 15, 2022).
7. Zyryanov S.M., Kalmykova A.V. Problems of Implementation of National Projects: Breaking in the Period of the Pandemic and the Way Out of the Crisis. *International Journal of Economics and Business Administration*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 848–860. DOI: 10.35808/ijeba/634
8. Prognoz sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii na 2022 god i na planovyi period 2023 i 2024 godov [Forecast of the socio-economic development of the Russian Federation for 2022 and for the planned period of 2023 and 2024]. *Ministry of Economic Development of the Russian Federation*, 2021. Available at: [https://www.economy.gov.ru/material/file/d7f5f5dea44bda4c30d42aac04cc1fca/prognoz\\_socialno\\_ekonom\\_razvitiya\\_rf\\_2022-2024.pdf](https://www.economy.gov.ru/material/file/d7f5f5dea44bda4c30d42aac04cc1fca/prognoz_socialno_ekonom_razvitiya_rf_2022-2024.pdf) (November 23, 2022) (in Russian).
9. Prognoz sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii na 2023 god i na planovyi period 2024 i 2025 godov [Forecast of the socio-economic development of the Russian Federation for 2023 and for the planned period of 2024 and 2025]. *Ministry of Economic Development of the Russian Federation*, 2022. Available at: [https://www.economy.gov.ru/material/file/ea2fd3ce38f2e28d51c312acf2be0917/prognoz\\_socialno\\_ekonom\\_razvitiya\\_rf\\_2023-2025.pdf](https://www.economy.gov.ru/material/file/ea2fd3ce38f2e28d51c312acf2be0917/prognoz_socialno_ekonom_razvitiya_rf_2023-2025.pdf) (November 23, 2022) (in Russian).
10. The Lancet: Latest global disease estimates reveal perfect storm of rising chronic diseases and public health failures fueling COVID-19 pandemic. *IHME*, 2020. Available at: <https://www.healthdata.org/news-release/lancet-latest-global-disease-estimates-reveal-perfect-storm-rising-chronic-diseases-and> (November 15, 2022).
11. Tengilimoğlu D., Gönüllü U., Işık O., Tosun N., Zekioglu A., Tengilimoğlu O., Younis M. The Problems Experienced by Employees with Chronic Disease during the COVID-19 Pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 578. DOI: 10.3390/ijerph19010578
12. Kankeu H.T., Saksena P., Xu K., Evans D.B. The financial burden from non-communicable diseases in low-and middle-income countries: A literature review. *Health Res. Policy Syst.*, 2013, vol. 11, pp. 31. DOI: 10.1186/1478-4505-11-31
13. Sixty-Sixth World Health Assembly. Follow-Up to the Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. *WHO*, 2013. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/150161> (November 17, 2022).
14. Nugent R., Bertram M.Y., Jan S., Niessen L.W., Sassi F., Jamison D.T., González Pier E., Beaglehole R. Investing in non-communicable disease prevention and management to advance the Sustainable Development Goals. *Lancet*, 2018, vol. 391, no. 10134, pp. 2029–2035. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30667-6
15. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systemic analysis for the Global Burden of Diseases Study 2019. *Lancet*, 2020, vol. 396, no. 10258, pp. 1223–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2
16. Zenkina E.V., Ivina N.V. Current global trends of the sustainable development economy. *Innovatsii i investitsii*, 2021, no. 1, pp. 48–51 (in Russian).
17. Zaitseva N.V., Kleyn S.V., Glukhikh M.V., Kiryanov D.A., Kamaltdinov M.R. Predicting growth potential in life expectancy at birth of the population in the Russian Federation based on scenario changes in socio-hygienic determinants using an artificial neural network. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 2, pp. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.01.eng
18. Gluhikh M.V. Prognoz izmeneniya ozhidaemoy prodolzhitel'nosti zhizni s uchetoм izmeneniya modifiziruyushhih ego pokazatelej v rezul'tate realizacii kompleksnyh meroprijatij (na primere subekta Rossijskoj Federacii) [Forecast of changes in life expectancy, taking into account changes in indicators modifying it as a result of the implementation of complex measures (on the example of a constituent entity of the Russian Federation)]. *Fundamental'nye i prikladnye aspekty analiza riska zdorov'ju naseleniya: materialy vsrossijskoj nauchno-prakticheskoy internet-konferencii molodyh uchenykh i specialistov Rospotrebnadzora s mezhdunarodnym uchastiem*. In: A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva eds. Perm', 2021, pp. 21–25 (in Russian).
19. Mel'nikova T.B., Pyankova A.Yu. Vliyanie faktorov sotsial'noi aktivnosti i obraza zhizni na ozhidaemuyu prodolzhitel'nost' zdorovoi zhizni naseleniya regiona [Influence of factors related to social activity and lifestyle on the expected duration of healthy life of the population of the region]. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Ekonomika i upravlenie*, 2021, vol. 7, no. 2, pp. 53–60 (in Russian).
20. Melnikova T., Gladyshev E. Influence of state and quality factors of the environment on the expected duration of a healthy life. *Geopolitika i ekogeodinamika regionov*, 2021, vol. 7, no. 2, pp. 241–250. DOI: 10.37279/2309-7663-2021-7-2-237-246 (in Russian).
21. Kudelina O.V., Kaneva M.A. The choice of a health capital indicator in Russian regions. *Ekologiya cheloveka*, 2020, vol. 27, no. 9, pp. 18–27. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-9-18-27 (in Russian).
22. Shibalkov I.P., Nedospasova O.P. Comprehensive assessment of the influence of socio-economic factors on the life expectancy of the population of the regions of Russia. Tomsk, OOO «STT» Publ., 2020, 332 p. (in Russian).
23. Pyankova A.I., Fattakhov T.A. Potential of the increase of life expectancy in the northern regions of Russia. *Profilakticheskaya meditsina*, 2020, vol. 23, no. 2, pp. 89–96. DOI: 10.17116/profmed20202302189 (in Russian).
24. Boitsov S.A., Samorodskaya I.V., Semenov V.Yu., Vygodin V.A. The potential years of life lost, life conditions, resource indices of health care system and economic indices: a comparative estimation of regions. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdoravookhraneniya i istorii meditsiny*, 2017, vol. 25, no. 3, pp. 132–138. DOI: 10.18821/0869-866X-2017-25-3-132-138 (in Russian).

Kleyn S.V., Onishchenko G.G., Zaitseva N.V., Glukhikh M.V. Life expectancy at birth in rf regions with different sanitary-epidemiological wellbeing and different lifestyles. management reserves. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 18–32. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.02.eng

Получена: 29.09.2022

Одобрена: 16.12.2022

Принята к публикации: 21.12.2022





Научная статья

## ПАРАМЕТРИЗАЦИЯ ЗАВИСИМОСТЕЙ МЕЖДУ ФАКТОРАМИ РИСКА И ЗДОРОВЬЕМ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

Д.А. Кирьянов<sup>1</sup>, М.Р. Камалтдинов<sup>1</sup>, М.Ю. Цинкер<sup>1</sup>,  
С.В. Бабина<sup>1</sup>, С.В. Клейн<sup>1,2</sup>, А.М. Андришунас<sup>1</sup>

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

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

*Актуальность работы вытекает из необходимости установления параметризованных причинно-следственных связей, характеризующих дополнительные случаи заболевания населения в ответ на хроническое воздействие химических факторов.*

*Целью представленной работы является исследование зависимостей в системе «среда обитания – здоровье населения» для количественной оценки и прогнозирования хронического риска под воздействием комплекса веществ, содержащихся в атмосферном воздухе.*

*Для решения поставленной задачи был осуществлен сбор статистического материала по ряду муниципальных образований, расположенных на территории Российской Федерации, различающихся составом и уровнями содержания химических веществ в атмосферном воздухе. Согласование данных по заболеваемости населения и качеству атмосферного воздуха проводили в местах расположения расчетных точек, в качестве которых использовались координаты центров жилых домов. Математическое моделирование зависимостей осуществлялось с использованием метода построения множественной линейной регрессии. В качестве независимых переменных отбирались показатели загрязнения (концентрации химических веществ в атмосферном воздухе), удовлетворяющие требованиям биологической правдоподобности и статистической значимости парных корреляционных связей. Полученные регрессионные модели содержат 190 коэффициентов для 36 химических соединений, присутствующих в выбросах в атмосферный воздух от стационарных и передвижных источников, которые позволяют проводить расчет частоты дополнительных случаев заболеваний по 29 нозологическим формам. Установленные коэффициенты дают возможность оперативно проводить оценочные расчеты количества случаев заболеваний по обращаемости населения за медицинской помощью, ассоциированных с качеством атмосферного воздуха в местах проживания.*

*Полученные зависимости могут быть использованы для прогнозирования хронического риска здоровью. Дальнейшим этапом совершенствования предложенных подходов может являться установление критериев ранжирования химических рисков для здоровья в зонах влияния опасных химических объектов.*

**Ключевые слова:** хронический риск, загрязнение атмосферного воздуха, химические вещества, математическое моделирование, множественная регрессия, оценка риска здоровью, заболеваемость, дополнительные случаи.

© Кирьянов Д.А., Камалтдинов М.Р., Цинкер М.Ю., Бабина С.В., Клейн С.В., Андришунас А.М., 2022

**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>).

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

**Цинкер Михаил Юрьевич** – младший научный сотрудник лаборатории ситуационного моделирования и экспертно-аналитических методов управления (e-mail: cinker@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-5368>).

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

**Клейн Светлана Владиславовна** – профессор РАН, доктор медицинских наук, доцент, 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>).

**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>).

Методология анализа риска здоровью населения на современном этапе развития российского общества востребована на всех уровнях государственного управления. На стадии планирования мероприятий оценка риска здоровью является основой установления наиболее эффективных мер по минимизации угроз и опасностей; на стадии реализации планов действий – дает возможность оценить эффективность мероприятий; на стадии контроля и надзора – позволяет выделять приоритеты для концентрации усилий на объектах наибольшего риска причинения вреда здоровью граждан [1, 2].

Необходимость проведения оценки риска закреплена в рамках Указа Президента РФ от 11.03.2019 № 97 «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу», являющегося фундаментальной основой системы государственного управления в сфере национальной безопасности РФ [3, 4]. Важность оценки риска от воздействия веществ в атмосферном воздухе подчеркивается задачами федерального проекта «Чистый воздух» национального проекта «Экология» (2019–2024 гг.), направленного на улучшение экологической обстановки и снижение выбросов загрязняющих веществ в атмосферу.

Развитие методологии оценки риска здоровью ставит ряд задач, решение которых предполагает использование новейших научно-методических подходов, объединяющих смежные области знаний, такие как медицина, физиология, биология, биомеханика, математика. Одним из наиболее перспективных подходов для прогнозирования и оценки вкладов факторов в нарушение здоровья, а также установления причинно-следственных связей является использование методов математического моделирования.

В настоящее время одним из наиболее популярных методических подходов при проведении оценки химического риска является расчет индексов и коэффициентов опасности ( $HQ$  и  $HI$ ) химических веществ, поступающих в организм различными путями, и классификация уровней риска. Простота реализации такого подхода и легкость получения необходимой информации для проведения расчетов выделяет этот метод как наиболее доступный для проведения экспресс-оценок загрязнения объектов среды обитания и выбора приоритетных факторов риска. Подход широко используется при оценке неблагоприятного воздействия загрязненного атмосферного воздуха на здоровье жителей различных населенных мест [5, 6], оценке риска воздействия загрязняющих веществ на здоровье различных групп населения [7–9], при решении задач влияния предприятий на состояние объектов среды обитания [10], при проведении мониторинговых исследований загрязнения атмосферного воздуха, воды, почвы и пр. [11–13], для решения задач градостроительства и организации природоохранной деятельности, а так-

же для задач оценки эффективности мероприятий по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Адекватность метода задачам оценки риска подтверждается его широкой распространенностью как в отечественных, так и в зарубежных исследованиях [14, 15].

Вместе с тем обзор научных публикаций позволил установить, что проведение расчетов и анализ коэффициентов и индексов опасности не дает возможности получить количественные оценки вероятных негативных последствий для населения в виде дополнительных случаев нарушений здоровья [16, 17]. Это сильно сужает спектр решаемых задач в области обеспечения химической и биологической безопасности, управления здоровьем населения и народосбережения, обоснования мероприятий по реабилитации населения, планирования объемов оказания медицинской помощи, прогноза ожидаемых демографических и экономических потерь и т.д.

Аналитическим расширением методики расчета коэффициентов и индексов опасности для проведения процедуры оценки риска являются алгоритмы, в основе которых лежат модели зависимостей между факторами среды обитания и негативными ответами со стороны здоровья, позволяющие проводить расчеты дополнительной вероятности формирования нарушений здоровья, ассоциированной с экспозицией факторов. Следует отметить, что большинство из опубликованных результатов построения подобных зависимостей посвящены рассмотрению частных случаев воздействия экспозиции ограниченного числа факторов на некоторые виды нарушений здоровья населения при определенных социально-экономических, природно-климатических и других условиях проживания населения [18–20].

Методология моделирования эволюции риска предполагает скоординированное применение статистических и аналитических моделей и может быть рассмотрена как один из наиболее адекватных методов для решения задач прогнозирования и оценки вероятного воздействия факторов среды обитания на здоровье населения, что позволяет более полно учитывать эффекты, обусловленные экспозицией различных факторов, в том числе на фоне возрастных изменений. Эволюционные модели дают возможность при заданных сценариях экспозиции в течение всей жизни человека оценивать риск появления нарушений функций отдельных органов и систем, анализировать вклад отдельных факторов и / или их сочетаний в формирование риска здоровью [21].

На текущий момент в многочисленных публикациях показана взаимосвязь между загрязнением атмосферного воздуха и увеличением заболеваемости болезнями органов дыхания, органов пищеварения, системы кровообращения, нервной системы и др. для различных групп населения, в том числе наиболее чувствительных [22–25]. Обобщая представленный материал, можно выделить следующие основные ограничения формализованных зависимо-

стей, содержащихся в научных публикациях: отсутствие повторяемости результатов исследований, высокая степень локализации результатов и низкий уровень их обобщения для использования в различных задачах; практически все зависимости или количественные параметры не закреплены в нормативно-методических документах по оценке риска здоровью; большинство зависимостей или их моделей требуют дополнительных исследований для их корректного использования при оценке риска; значительное количество зависимостей получены в 80-х гг. прошлого столетия и не отражают реалии сегодняшнего состояния развития техники, технологий, социальной сферы, загрязненности объектов среды обитания, развития общественных институтов в направлении контроля и управления качеством окружающей среды и состоянием здоровья.

**Цель исследования** – анализ зависимостей в системе «среда обитания – здоровье населения» для количественной оценки и прогнозирования хронического риска под воздействием комплекса веществ, содержащихся в атмосферном воздухе.

**Материалы и методы.** В работе использованы методы системного и статистического анализа. Математическое моделирование зависимостей проводилось с использованием метода построения множественной линейной регрессии.

В качестве основных гипотез при планировании исследования выступали следующие:

- влияние химического загрязнения объектов среды обитания на показатели здоровья населения определяется только уровнем факторов (концентрацией химических соединений или их дозами), при этом сочетанным влиянием других факторов пренебрегается;
- при комбинированном воздействии нескольких химических факторов на один показатель здоровья применяется свойство аддитивности, при этом эффекты усиления или ослабления влияния отдельных химических соединений при присутствии других веществ не учитываются.

Для решения поставленной задачи был осуществлен сбор статистического материала по ряду крупных муниципальных образований, расположенных на территории Российской Федерации, различающихся составом и уровнями содержания химических веществ в объектах среды обитания. Приведенное условие обеспечило дифференциацию перечня загрязнителей и уровней загрязнения в выборочных данных, необходимую для корректного проведения статистического моделирования.

В рамках проведения процедуры моделирования были выполнены сбор, подготовка и обработка данных по шести муниципальным образованиям за трехлетний период – с 2019 по 2021 г. (г. Пермь, г. Красноярск, г. Норильск, г. Братск, г. Чита, г. Шелехов). Для указанных территорий был выполнен сбор следующих данных:

- а) данные о концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе с постов ЦГМС (Росгидромет);

- б) данные о концентрациях загрязняющих веществ в атмосферном воздухе по результатам социально-гигиенического мониторинга (Роспотребнадзор);

- в) данные по параметрам выбросов загрязняющих веществ от стационарных и передвижных источников из сводных томов ПДВ (Росприроднадзор);

- г) данные по обращаемости населения за медицинской помощью из реестров оплаченных случаев заболеваний (ТФОМС);

- д) данные расположения точек проживания населения на территории муниципальных образований с адресной «привязкой».

Все данные были получены из официальных источников, согласованы между собой и объединены в электронные таблицы в пригодном для проведения процедуры моделирования зависимостей виде.

Согласование данных по заболеваемости населения и качеству атмосферного воздуха проводили в местах расположения расчетных точек, в качестве которых использовались координаты центров жилых домов. Для согласования и подготовки данных, характеризующих качество атмосферного воздуха, были выполнены следующие операции:

- актуализация данных адресного реестра электронных карт территорий и определение координат (в местной системе координат) центров полигонов слоя «Здания и сооружения»;
- расчет рассеивания химических веществ от стационарных и передвижных источников в расчетных точках, соответствующих центрам жилых строений;
- верификация результатов расчетов рассеивания по данным лабораторного контроля в контрольных точках;
- согласование верифицированных данных для всех территорий.

Расчет рассеивания химических веществ проводили с использованием методики МРР 2017 в пакете программ УПРЗА «Эколог-Город» 4.60.1.

Верификация результатов расчета рассеивания выполнялась в соответствии с МР 2.1.6.0157-19 «Формирование программ наблюдения за качеством атмосферного воздуха и количественная оценка экспозиции населения для задач социально-гигиенического мониторинга» от 02.12.2019. Согласно указанной методике на каждой территории результаты расчетов приземных концентраций химических веществ в расчетных точках (точках проживания населения) верифицировались данными натурных наблюдений на постах мониторинга качества атмосферного воздуха (корректировались на основе аппроксимации коэффициентов соответствия расчетных и натурных данных в точках мониторинга). При этом одним из основных условий являлось наличие для территории расчетных и натурных данных.

В ходе проведения процедуры верификации расчетных данных на различных территориях в отношении отдельных веществ были проанализированы следующие возможные ситуации:

а) химические вещества, для которых отсутствовали данные натурных измерений во всех исследуемых территориях, были исключены из моделирования;

б) для химических веществ, у которых отсутствовали расчетные значения, но при этом проводились лабораторные измерения в точках контроля, выполнялась процедура аппроксимации значений в точках проживания методом обратных расстояний;

в) для химических веществ на территориях, у которых отсутствовали результаты лабораторных измерений, но имелись данные расчетов рассеивания, процедура верификации выполнялась с использованием осредненного коэффициента соответствия в точках контроля на остальных территориях.

В рамках выполнения процедуры согласования верифицированных концентраций химических веществ для всех территорий была составлена объединенная электронная таблица, содержащая концентрации отобранных химических веществ с привязкой к идентификаторам территорий и точкам проживания населения. В результате для построения зависимостей отобрано 48 химических веществ. Следует отметить, что причинно-следственные зависимости могут быть обнаружены и впоследствии использованы только на области определения модели, поэтому важно выполнить анализ распределения показателей загрязнения атмосферного воздуха. В табл. 1 приведены основные параметры распределения содержания химических веществ в воздухе на исследуемых территориях, используемых для выполнения моделирования зависимостей.

Подготовка данных по заболеваемости населения в привязке к расчетным точкам на исследуемых территориях проводилась с использованием деперсонифицированной информации по количеству застрахованных и их обращаемости за медицинской помощью, полученной из территориальных отделов Фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС).

Полученная информация была «привязана» к адресным реестрам электронных карт исследуемых территорий, дифференцирована по возрастным группам (дети 0–17 лет, взрослые трудоспособного возраста, взрослые старше трудоспособного возраста) и классам болезней, группам болезней и отдельным нозологическим формам.

Предварительная медико-биологическая экспертиза позволила сформировать перечень из 43 приоритетных нозологических форм и их групп, выступающих в качестве вероятных ответов на негативное воздействие химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух, а также заполнить экспертную матрицу «фактор – ответ». В качестве экспертов выступили 11 специалистов в области гигиены и эпидемиологии, кандидаты, доктора медицинских и биологических наук со стажем работы по специальности более 15 лет. Экспертиза прохо-

дила в три этапа. Первый этап включал в себя формирование перечня нозологических форм и их групп в ходе группового совещания экспертов на основе имеющегося опыта. На втором этапе каждый эксперт независимо заполнял матрицу «фактор – ответ» на основе анализа релевантных отечественных и зарубежных литературных источников, значение «1» ставилось в случае потенциального наличия связи между химическим веществом, загрязняющим атмосферный воздух, и нозологической формой, «0» – в противном случае. На третьем этапе в результате группового обсуждения проставленных индивидуальных оценок путем голосования заполнялась итоговая матрица экспертиз (большинством голосов). Следует отметить, что в ходе итогового голосования эксперт мог изменить свое мнение на основе аргументов и предоставленных другими экспертами источников.

В результате подготовки информации для выполнения моделирования зависимостей были сформированы два согласованных массива данных:

1) верифицированные среднегодовые концентрации химических веществ в расчетных точках на исследуемых территориях;

2) относительная частота обращаемости населения за медицинской помощью в точках проживания (расчетных точках) для трех возрастных групп по выбранным нозологическим формам.

Выполнение процедуры моделирования зависимостей для количественной оценки хронического риска на основе собранной и подготовленной информации предполагало проведение следующих работ:

– построение матрицы допустимых (вероятных) связей между химическими факторами и показателями заболеваемости (матрицы биологического правдоподобия) согласно результатам экспертных оценок и известным патогенетическим закономерностям;

– построение и анализ корреляционных связей между химическими факторами и показателями нарушений здоровья, определение статистически достоверных связей;

– формализация и параметризация зависимостей на основе проведения множественного линейного регрессионного анализа.

Корреляционный анализ проводился на основе расчета коэффициентов корреляции Пирсона и проверки статистических гипотез на достоверность различий по отношению к нулю с применением критерия Стьюдента. При этом моделирование выполнялось отдельно для каждой зависимой переменной (заболеваемости по классу болезней или нозологической форме). В качестве независимых переменных отбирались показатели загрязнения (концентрации химических веществ в атмосферном воздухе), удовлетворяющие требованиям биологической правдоподобности и статистической значимости парных корреляционных связей.

Таблица 1

Характеристики распределения концентраций химических веществ, использованных для построения математических моделей

Наименование вещества	Концентрация, мг/м <sup>3</sup>				
	минимум	25-й перцентиль	медиана	75-й перцентиль	максимум
Азот (II) оксид (азота оксид)	0	0,009	0,013	0,019	0,167
Азота диоксид (азот (IV) оксид)	0	0,015	0,024	0,033	0,238
Аммиак	0	0,010	0,016	0,021	1,413
Бенз(а)пирен	0	0	0,109	0,400	5,759
Бензол	7,86E-06	9,06E-04	2,09E-03	0,005	1,636
Взвешенные вещества	0,005	0,055	0,079	0,125	1,767
Взвешенные частицы PM <sub>10</sub>	0	0	0	0,040	0,267
Взвешенные частицы PM <sub>2,5</sub>	0	0	0	0,018	0,251
Гидроксibenзол (фенол)	9,87E-06	5,11E-04	9,80E-04	1,72E-03	1,101
Гидрохлорид	0	3,88E-03	0,011	0,025	0,515
диАлюминий триоксид (в пересчете на алюминий)	0	8,88E-05	1,24E-04	1,95E-04	0,02
Дигидросульфид (сероводород)	5,5E-05	3,47E-04	5,86E-04	1,73E-03	0,38
Диметилбензол (ксилол)	0	1,09E-03	3,86E-03	0,010	0,645
Кадмий оксид (в пересчете на кадмий)	0	0	0,01	0,01	0,01
Кобальт оксид (в пересчете на кобальт)	0	0	0	0	1,59E-04
Марганец и его соединения (в пересчет на марганец (IV) оксид)	2E-06	5,33E-05	0,013	0,033	0,224
Медь (II) оксид (в пересчете на медь)	2,3E-06	4,39E-05	0,012	0,059	9,213
Метилбензол (толуол)	3,3E-05	1,10E-03	3,56E-03	9,67E-03	0,243
Метилмеркаптан	0	1,66E-08	7,73E-07	1,94E-06	8,32E-04
Никель оксид (в пересчете на никель)	2,25E-06	4,04E-05	1,95E-03	0,018	0,255
Озон	0	0	0	1,08E-03	0,149
Проп-2-еннитрил	0	3,26E-05	5,14E-05	1,02E-03	0,073
Свинец и его неорганические соединения (в пересчете на свинец)	5,18E-08	7,70E-06	3,87E-03	0,012	0,17
Сера диоксид (ангидрид сернистый)	2,29E-04	8,90E-04	1,56E-03	0,008	0,696
Серная кислота	0	0	0	3,06E-04	0,161
Тетрахлорэтилен	0	0	0	6,56E-03	0,46
Трихлорэтилен	0	0	0	0,025	46,665
Углерод (сажа)	1,63E-03	0,829	1,205	2,207	34,059
Углерода оксид	0,053	0,422	0,548	0,998	15,520
Формальдегид	0	3,00E-03	6,91E-03	0,01167	0,104
Фториды неорганические плохо растворимые	0	0	0	3,17E-03	0,04
Фтористые газообразные соединения (в пересчете на фтор)	3,54E-06	1,27E-03	1,92E-03	3,94E-03	0,043
Хлорбензол	0	0	0	1,00E-04	4,00E-04
Хром (хром шестивалентный) (в пересчете на хрома (VI) оксид)	4,48E-07	1,11E-05	4,34E-03	0,021	0,097
Цинк	0	2,05E-03	0,09	0,16433	0,322
Этилбензол	0	1,00E-03	2,12E-03	5,65E-03	31,436

Непосредственно процесс моделирования предполагал исследование моделей причинно-следственных связей с применением методов множественного линейного регрессионного анализа по формуле (1):

$$z = a_0 + \sum_i a_i x_i, \quad (1)$$

где  $z$  – относительная частота нарушения здоровья, сл./100 000;

$x_i$  – значение экспозиции  $i$ -го химического фактора;

$a_0, a_i$  – параметры модели.

При построении множественных регрессионных моделей была разработана пошаговая процедура, предполагающая исключение из полной модели для каждой зависимой переменной (полученных на множествах отобранных независимых переменных) слагаемых с отрицательными коэффициентами регрессии как не соответствующих принятым гипотезам. Используемый алгоритм позволил получить модели, у которых все коэффициенты имеют положительный знак, что соответствует учету только отрицательных эффектов влияния загрязнителей атмосферного воздуха на состояние здоровья.

Для автоматизации процедуры построения моделей зависимостей, предполагающей проведение экспертизы с использованием статистических и биологических критериев, а также итерационный характер множественного регрессионного анализа, был разработан скрипт в среде *R-studio*.

**Результаты и их обсуждение.** В рамках исследования было проанализировано порядка 6,3 тысячи парных зависимостей частоты обращаемости населения (детского, взрослого трудоспособного, взрослого старше трудоспособного возрастов) за медицинской помощью от концентрации веществ в воздушной среде исследуемых территорий, на осно-

вании которых было построено 56 множественных регрессионных моделей, отвечающих требованиям статистической значимости и биологической правдоподобности. Так как нормативные и измеряемые концентрации различных веществ в воздухе могут довольно сильно отличаться (до нескольких порядков), коэффициенты моделей так же принимают значения, сильно различающиеся друг от друга, поэтому в табл. 2 приведены параметры полученных множественных регрессионных моделей  $a_i$  для каждой возрастной группы, скорректированные на единицу референтной концентрации ( $RFC$ ,  $mg/m^3$ ) для хронического ингаляционного воздействия<sup>1</sup>.

Таблица 2

Параметры моделей связи «среда (концентрация химического вещества в атмосферном воздухе) – здоровье (заболеваемость)», случаев на 100 тысяч населения на единицу референтной концентрации ( $RFC$ ,  $mg/m^3$ )

Группа нозологических форм (коды МКБ-10)	Вещество	Дети	Взрослые трудосп.	Взрослые старше трудосп.
Болезни конъюнктивы (H10, H11)	Трихлорэтилен	0,46	1,14	–
	Формальдегид	159,79	73,93	37,70
Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D80, D81, D82, D83, D84, D86, D89)	Цинк	2,87	0,44	0,47
Артрозы (M15–M19)	Фториды*	–	2978,39	1288,28
Деформирующие дорсопатии (M40–M43)	Фториды*	–	6242,21	4679,50
Другие дорсопатии (M50–M54)	Фториды*	–	2589,20	4162,21
	Фтористые газообразные*	–	–	1376,33
Болезни нервно-мышечного синапса и мышц (G70–G73)	Марганец и его соединения*	–	0,06	–
Демиелинизирующие болезни центральной нервной системы (G35–G37)	Гидроксибензол (фенол)	–	51,83	–
	Марганец и его соединения*	–	0,04	0,12
	Метилбензол (толуол)	–	117,33	1235,86
	Свинец и его соединения*	–	2,13	1,31
	Тетрахлорэтилен	–	71,97	–
Другие дегенеративные болезни нервной системы (G30–G32)	Бензол	–	–	2,70
	Гидроксибензол (фенол)	–	–	2,29
	Диметилбензол (ксилол)	–	–	13,12
	Тетрахлорэтилен	–	–	4,96
	Трихлорэтилен	–	–	0,07
Другие нарушения нервной системы (G90–G99)	Марганец и его соединения*	2,46	–	1,49
	Тетрахлорэтилен	885,92	–	–
Полиневропатии и другие поражения периферической нервной системы (G60–G64)	Марганец и его соединения*	0,06	–	–
Церебральный паралич и другие паралитические синдромы (G80–G83)	Тетрахлорэтилен	527,71	–	–
Эпизодические и пароксизмальные расстройства (G40–G47)	Тетрахлорэтилен	648,11	372,81	–
Другие болезни верхних дыхательных путей (J30, J31, J32, J34, J35, J37)	Азот (II) оксид	–	793,42	709,29
	Азота диоксид	1667,65	692,41	281,97
	Взвешенные вещества	25,09	7,29	–
	Взвешенные частицы $PM_{2,5}$	–	–	2,10
	Гидроксибензол (фенол)	1514,42	404,60	–
	Дигидросульфид	13,97	–	–
	Диметилбензол (ксилол)	457,03	–	–

<sup>1</sup> П 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / утв. и введ. в действие первым заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 5 марта 2004 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200037399> (дата обращения: 17.10.2022).

Продолжение табл. 2

Группа нозологических форм (коды МКБ-10)	Вещество	Дети	Взрослые трудосп.	Взрослые старше трудосп.
	Марганец и его соединения*	–	0,55	–
	Метилмеркаптан	6809,72	–	–
	Никель оксид *	–	0,14	–
	Озон	6363,46	1295,37	406,06
	Углерод (сажа)	1,83	4,52	7,82
	Фториды*	462,31	809,60	964,30
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J00, J01, J02, J03, J04, J05)	Азот (II) оксид	–	1015,42	1426,06
	Азота диоксид	4446,44	110,04	–
	Взвешенные вещества	5036,79	307,21	329,62
	Взвешенные частицы PM <sub>2,5</sub>	1511,14	–	–
	Гидроксибензол (фенол)	9252,80	1083,52	47,07
	Гидрохлорид	–	142,53	722,86
	Кадмий оксид*	–	2,65	–
	Кобальт оксид *	–	781,06	936,20
	Метилбензол (толуол)	–	3320,82	–
	Озон	–	–	1957,86
	Проп-2-еннитрил	2355,55	–	–
	Сера диоксид	17510,12	–	72,92
	Углерод (сажа)	296,52	9,23	5,82
	Формальдегид	1770,93	–	–
	Фториды*	–	–	305,56
	Цинк	–	1,99	–
Пневмония без уточнения возбудителя (J18)	Азот (II) оксид	1260,76	–	–
	Взвешенные вещества	–	3,86	3,87
	Взвешенные частицы PM <sub>10</sub>	–	93,85	120,92
	Взвешенные частицы PM <sub>2,5</sub>	–	110,87	71,41
	Гидроксибензол (фенол)	240,28	–	–
	Гидрохлорид	22,73	–	27,20
	Кобальт оксид *	–	812,75	612,30
	Медь (II) оксид *	–	0,02	0,01
	Никель оксид *	0,40	–	0,14
	Проп-2-еннитрил	98,62	30,82	38,74
	Сера диоксид	–	–	29,44
	Формальдегид	–	–	13,37
	Фтористые газообразные*	–	344,32	384,01
Хронические болезни нижних дыхательных путей (J40, J41, J42, J44.1, J44.8, J44.9, J45, J46)	Цинк	1,25	–	–
	Азот (II) оксид	703,75	–	–
	Азота диоксид	12,93	–	–
	Аммиак	127,48	–	–
	Взвешенные вещества	128,09	–	–
	Гидроксибензол (фенол)	188,99	2248,89	–
	Гидрохлорид	51,03	–	–
	диАлюминий триоксид*	73,34	–	–
	Диметибензол (ксилол)	201,68	–	–
	Метилбензол (толуол)	991,40	–	–
	Никель оксид*	–	0,21	–
	Серная кислота	16,86	–	–
	Формальдегид	87,20	–	–
	Фториды*	168,23	–	–
	Хром *	–	1,05	–
Гломерулярные болезни (N00–N08)	Цинк	–	12,41	–
	Гидроксибензол (фенол)	–	155,81	–
	Кадмий оксид *	0,30	0,21	–
	Трихлорэтилен	–	0,25	–
Другие болезни почки и мочеточника (N25, N28)	Этилбензол	–	45,90	–
	Диметибензол (ксилол)	–	–	2,17
	Кадмий оксид *	0,01	–	–
	Хлорбензол	339,13	–	234,45
	Этилбензол	7,72	–	–

Окончание табл. 2

Группа нозологических форм (коды МКБ-10)	Вещество	Дети	Взрослые трудосп.	Взрослые старше трудосп.
Почечная недостаточность (N17, N18, N19)	Гидроксибензол (фенол)	0,50	10,17	—
	Диметибензол (ксилол)	—	8,68	—
	Трихлорэтилен	0,00	—	—
Тубулоинтерстициальные болезни почек (N10, N11, N12, N13, N14, N15)	Гидроксибензол (фенол)	143,68	—	—
	Диметибензол (ксилол)	158,03	—	—
	Кадмий оксид *	0,47	—	—
	Свинец и его соединения*	1,37	—	—
	Хлорбензол	—	9043,25	—
	Этилбензол	—	8,10	—
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	Бенз(а)пирен	0,004	—	—
	Свинец и его соединения*	69,38	—	—
	Трихлорэтилен	9,52	—	—
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10, I11, I12, I13)	Взвешенные частицы PM <sub>10</sub>	—	5150,12	60,71
	Взвешенные частицы PM <sub>2,5</sub>	—	868,02	88,42
	Гидроксибензол (фенол)	—	5437,70	104,95
	Углерода оксид	—	4531,99	863,09
Другие болезни сердца (I30.0, I30.8, I30.9, I31, I33, I34, I35, I36, I37, I38, I40.1, I40.8, I40.9, I42, I45, I49, I50)	Гидроксибензол (фенол)	—	—	0,02
	Углерода оксид	—	—	2,07
	Бензол	—	—	0,18
Другие и неуточненные болезни системы кровообращения (I95.0, I95.8, I95.9, I99)	Взвешенные частицы PM <sub>10</sub>	14,41	—	0,21
	Взвешенные частицы PM <sub>2,5</sub>	5,08	—	0,04
	Углерода оксид	1,97	—	—
	Бензол	—	—	43,61
Ишемическая болезнь сердца (I20, I21, I22, I24.0, I24.8, I24.9, I25)	Взвешенные частицы PM <sub>2,5</sub>	—	—	40,24
	Гидроксибензол (фенол)	—	—	30,00
	Углерода оксид	—	—	443,08
	Азота диоксид	37,97	—	—
Апластические и другие анемии (D60–D64)	Никель оксид *	—	0,05	—
	Свинец и его соединения*	0,07	0,46	—
	Цинк	0,75	—	—
	Азот (II) оксид	—	45,78	0,26
Другие болезни крови и кроветворных органов (D70, D71, D72.1, D72.8, D72.9, D74.8, D74.9, D75.8, D75.9)	Азота диоксид	—	—	43,39
	Бензол	—	0,22	—
	Никель оксид *	0,02	—	—
	Свинец и его соединения*	0,70	—	—
	Углерода оксид	—	73,25	60,61
	Хлорбензол	7486,82	3279,83	—
	Свинец и его соединения*	1,33	—	—
Нарушения свертываемости крови, пурпура и другие геморрагические состояния (D69.0; D69.1, D69.2, D69.4, D69.6, D69.8, D69.9)	Кадмий оксид *	—	9,36	—
	Свинец и его соединения*	11,45	20,63	—
	Трихлорэтилен	6,46	—	—

Примечание: \* – в таблице использованы сокращения для некоторых наименований химических веществ, полные наименования: фториды неорганические плохо растворимые, фтористые газообразные соединения (в пересчете на фтор), марганец и его соединения (в пересчете на марганец (IV) оксид), свинец и его неорганические соединения (в пересчете на свинец), кадмий оксид (в пересчете на кадмий), кобальт оксид (в пересчете на кобальт), медь (II) оксид (в пересчете на медь), никель оксид (в пересчете на никель), диАлюминий триоксид (в пересчете на алюминий), хром (хром шестивалентный) (в пересчете на хрома (VI) оксид).

Регрессионные модели, полученные в результате моделирования зависимостей в системе «среда (концентрация химического вещества в атмосферном воздухе) – здоровье (заболеваемость)», содержат 190 коэффициентов для 36 химических соединений, присутствующих в выбросах в атмосферный воздух от стационарных и передвижных источни-

ков, которые позволяют проводить расчет частоты дополнительных случаев заболеваний по 29 нозологическим формам. Представленные в таблицах коэффициенты имеют размерность, соответствующую относительной частоте возникновения дополнительной обращаемости населения за медицинской помощью в течение года (случаев на 100 тысяч че-



ловек) при изменении концентрации химических веществ в воздухе на единицу референтной концентрации ( $RFC$ ,  $mg/m^3$ ) для хронического ингаляционного воздействия. При использовании полученных формальных зависимостей и коэффициентов моделей следует обратить внимание на ряд ограничений и неопределенностей, возникающих при их использовании для проведения оценки и анализа риска нарушений здоровья. К основным ограничениям использования результатов моделирования относятся: ограниченная область определения полученных моделей, отсутствие статистических оценок параметров воздействия для ряда химических факторов атмосферного воздуха и ответов со стороны здоровья населения.

При выходе значений факторов за область определения моделей следует обратить внимание на возможные нарушения линейности процесса в сторону его усиления. В этом случае при использовании приведенных коэффициентов результаты расчета соответствующих рисков будут занижены. Представленные обстоятельства не отменяют возможности распространения полученных зависимостей за пределы области определения (в основном в большую сторону), но при последующей интерпретации результатов расчета показателей риска следует относиться к ним как к нижней оценочной границе.

К неопределенностям, которые необходимо учитывать при разработке методики оценки риска, относятся:

- линейный характер построенных моделей;
- накопление ошибок при проведении расчетов вне области определения моделей;
- неполный охват территорий при подготовке данных для моделирования;
- различные программы лабораторного контроля качества атмосферного воздуха на исследуемых территориях.

Несмотря на значительное количество неопределенностей и ограничений, возникших в процессе выполнения процедуры моделирования, полученные коэффициенты дают возможность оперативно проводить оценочные расчеты количества случаев заболеваний по обращаемости населения за медицинской помощью, ассоциированных с качеством атмосферного воздуха в местах проживания. Полученные зависимости могут быть также использованы для прогнозирования хронического риска здоровью путем подстановки соответствующих прогнозных значений экспозиции факторов в формулу (1). Представленные формальные зависимости являются

основой для разработки и реализации методов оценки хронического риска здоровью.

**Выводы.** В результате выполнения исследования было расширено представление о количественных характеристиках влияния химического загрязнения атмосферного воздуха на показатели здоровья с перспективой их дальнейшего использования при проведении процедуры оценки и прогнозирования риска здоровью без отказа от используемых в настоящее время методов. Для решения задачи моделирования зависимостей максимально объективно был проведен сбор информации о качестве атмосферного воздуха в местах проживания населения на территориях нашей страны, значительно отличающихся географически, и частоте зафиксированных случаев нарушений здоровья. На основании собранной и систематизированной информации было проведено моделирование искомых зависимостей, в результате которого было построено 56 множественных регрессионных моделей для хронического воздействия.

Основным результатом проведенного исследования является таблица коэффициентов моделей зависимостей, отражающих интенсивность процесса формирования нарушений здоровья под воздействием химического загрязнения атмосферного воздуха, полученных в рамках гипотезы о линейности влияния на области определения моделей. Следует отметить, что учесть все неопределенности в настоящем исследовании не представляется возможным, но может быть осуществлено в будущем. При этом полученные в данном исследовании результаты выступают базой для проведения дальнейших исследований в области моделирования причинно-следственных связей между факторами загрязнения атмосферного воздуха и состоянием здоровья населения, усложняющих и расширяющих систему исходной информации, а также и саму модель зависимостей. Дальнейшим этапом совершенствования предложенных подходов может являться установление критериев ранжирования химических рисков для здоровья в зонах влияния опасных химических объектов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках реализации комплекса процессных мероприятий «Научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы в целях обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации», закрепленных за Роспотребнадзором.

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

### Список литературы

1. 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.
2. Методические подходы, опыт и перспективы реализации рискованной модели надзорной деятельности в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, управления риском для здоровья населения и защиты прав потребителей / В.Б. Гурвич, С.В. Кузьмин, О.В. Диконская, М.А. Гилева, А.П. Боярский // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 104–108.

3. Актуальные проблемы правовой и научно-методической поддержки обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации как стратегической государственной задачи / Н.В. Зайцева, А.Ю. Попова, Г.Г. Онищенко, И.В. Май // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 5–9. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-5-9
4. Онищенко Г.Г., Козовенко М.Н. Обеспечение химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 г. и дальнейшую перспективу COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 3 (34). – С. 10–15. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-10-15
5. Оценка влияния атмосферного воздуха на здоровье населения Владивостока и ее особенности / В.Ю. Ананьев, Д.С. Жигаев, Л.В. Кислицына, П.Ф. Кiku // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2012. – Т. 49–50, № 3–4. – С. 79–82.
6. Бережная Е.В. Оценка риска для здоровья населения г. Воронежа при воздействии химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 2.
7. Маснавиева Л.Б., Ефимова Н.В., Кудашова И.В. Индивидуальные риски здоровью подростков, обусловленные загрязнением воздушной среды, и их связь с уровнями специфических аутоантител // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 8. – С. 738–742. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-738-742
8. Шевелева Т.Е. Оценка и минимизация неканцерогенного риска для здоровья работников производства резиновых технических изделий при воздействии химических веществ, загрязняющих воздушную среду рабочих мест // Вестник новых медицинских технологий (Электронный журнал). – 2016. – № 4. – С. 241–247. DOI: 10.12737/22054
9. Григорьев Ю.И., Ляпина Н.В. Влияние качества атмосферного воздуха на здоровье детского населения // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 4. – С. 112–113.
10. Крупская Л.Т., Растанина Н.К. Оценка риска для здоровья населения, связанного с загрязнением атмосферного воздуха в районе хвостохранилища ЦОФ Солнечного ГОКа // Горный информационно-аналитический бюллетень. – 2007. – № S15. – С. 318–323.
11. Коньшина Л.Г., Лежнин В.Л. Оценка качества питьевой воды и риска для здоровья населения // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 3. – С. 5–10.
12. Гигиеническая оценка качества питьевой воды и риски для здоровья населения Приморского края / П.Ф. Кiku, Л.В. Кислицына, В.Д. Богданова, К.М. Сабирова // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 94–101. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-94-101
13. Царева С.А., Краснова В.П., Грязнова М.В. Роль оценки экспозиции химических загрязнителей, загрязняющих пищевые продукты, в исследовании экологической безопасности // Экология человека. – 2013. – № 6. – С. 26–32.
14. Pesticide residues in Nepalese vegetables and potential health risks / G. Bhandari, P. Zomer, K. Atreya, H.G.J. Mol, X. Yang, V. Geissen // Environ. Res. – 2019. – Vol. 172. – P. 511–521. DOI: 10.1016/j.envres.2019.03.002
15. Assessment of Trace Elements Supply in Canned Tuna Fish Commercialized for Human Consumption in Brazil / N.V. de Lima, D. Granja Arakaki, E.S. de Padua Melo, D.J. Machate, V.A. do Nascimento // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 22. – P. 12002. DOI: 10.3390/ijerph182212002
16. Кукоев С.П., Никишина Т.Ф., Николаевич П.Н. О влиянии загрязнения атмосферного воздуха в городе Краснодаре на здоровье населения // Здоровье населения и среда обитания – 3НиСО. – 2017. – Т. 292, № 7. – С. 22–25.
17. Оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха выбросами предприятия теплоэнергетики на здоровье населения Новокузнецка / Р.А. Голиков, В.В. Кислицына, Д.В. Суржиков, А.М. Олещенко, М.А. Мукашева // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 6. – С. 348–352. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-6-348-352
18. Плотникова И.А., Ковтун О.П., Анохина Л.А. Клинико-гематологические отклонения в состоянии здоровья детей, обусловленные воздействием свинца // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 2. – С. 29–35.
19. Копытенкова О.И., Леванчук А.В., Турсунов З.Ш. Оценка риска ущерба для здоровья при воздействии мелко-дисперсной пыли минеральной ваты // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 4. – С. 570–574.
20. Петров С.Б. Эколого-гигиеническая оценка заболеваемости населения района размещения медеплавильного производства // Вятский медицинский вестник. – 2006. – № 3–4. – С. 56–60.
21. Методические подходы к оценке риска воздействия разнородных факторов среды обитания на здоровье населения на основе эволюционных моделей / Н.В. Зайцева, П.В. Трусов, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, В.М. Чигвинцев, М.Ю. Цинкер // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 1. – С. 15–23.
22. Кiku П.Ф., Веремчук Л.В., Татаркина Н.Д. Структурная модель влияния факторов среды обитания на распространение болезней органов дыхания в Приморском крае // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 43. – С. 107–111.
23. Эколого-гигиенический анализ влияния выбросов загрязняющих химических веществ промышленных предприятий г. Тихвина на здоровье населения / С.А. Горбанев, Ф.Ш. Саркисян, А.А. Девяткина, А.В. Редченко, А.С. Радилов, М.Ю. Комбарова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – Т. 43, № 2. – С. 68–71.
24. Среда обитания и заболеваемость населения Самары болезнями органов дыхания / О.В. Сазонова, О.Н. Исакова, И.Ф. Сухачева, М.В. Комарова // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 4. – С. 33–36.
25. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения (обзор литературы) / Р.А. Голиков, Д.В. Суржиков, В.В. Кислицына, В.А. Штайгер // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 5. – С. 20–31.

*Параметризация зависимостей между факторами риска и здоровьем населения при хроническом воздействии комплексного загрязнения атмосферного воздуха / Д.А. Кирьянов, М.Р. Камалтдинов, М.Ю. Цинкер, С.В. Бабина, С.В. Клейн, А.М. Андришунас // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 33–44. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.03*

UDC 614.3  
DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.03.eng



Research article

## PARAMETERIZATION OF RELATIONSHIPS BETWEEN RISK FACTORS AND PUBLIC HEALTH UNDER CHRONIC EXPOSURE TO COMPLEX AMBIENT AIR POLLUTION

**D.A. Kiryanov<sup>1</sup>, M.R. Kamaltdinov<sup>1</sup>, M.Yu. Tsinker<sup>1</sup>,  
S.V. Babina<sup>1</sup>, S.V. Kleyn<sup>1,2</sup>, A.M. Andrishunas<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 Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614000, Russian Federation

*The relevance of the present study follows from the necessity to establish parameterized cause-effect relationships that describe additional disease cases among population caused by chronic exposure to chemical factors.*

*In this study, our aim was to explore relationships within the 'environment – public health' system to quantify and predict chronic risks under exposure to chemicals in ambient air.*

*To achieve this, we collected statistical data on some municipalities located in the Russian Federation with different structures and levels of chemical pollution in ambient air. Data on population incidence and ambient air quality were coordinated at places where calculation points were located; these points were centers of residential buildings and their coordinates were applied in the study. Mathematical modeling of the relationships was conducted by using multiple linear regressions. Pollution indicators (chemical concentrations in ambient air) that met the requirements of biological plausibility and statistical significance of pair correlations were selected as independent variables. The obtained regression models contain 190 factors for 36 chemicals occurring in emission into ambient air from stationary and mobile sources, which allow calculating the frequency of additional disease cases for 29 diseases. The established factors make it possible to perform operative estimations of a number of diseases associated with ambient air quality at a place of residence relying on medical aid applications.*

*The resulting relationships can be used to predict chronic health risks. Establishing criteria for ranking chemical health risks in zones influenced by hazardous chemical objects can become a next step in development of the suggested approaches.*

**Keywords:** chronic risk, ambient air pollution, chemicals, mathematical modeling, multiple regression, health risk assessment, incidence, additional cases.

### References

1. 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).
2. Gurvich V.B., Kuzmin S.V., Dikonskaya O.V., Gileva M.A., Boyarsky A.P. Methodical approaches, experience and perspectives of the implementation of the risk model of surveillance activities in the sphere of the assurance of sanitary and epidemiological welfare of population, population's health risk management and the consumer rights protection. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 2, pp. 104–108 (in Russian).

© Kiryanov D.A., Kamaltdinov M.R., Tsinker M.Yu., Babina S.V., Kleyn S.V., Andrishunas A.M., 2022

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

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

**Mikhail Yu. Tsinker** – Junior Researcher at the Situation Modeling and Expert and Analytical Management Techniques Laboratory (e-mail: cinker@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-5368>).

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

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

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

3. Zaytseva N.V., Popova A.Yu., Onishchenko G.N., May I.V. Current problems of regulatory and scientific-medical support for the assurance of the sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation as the strategic government task. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 5–9. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-5-9 (in Russian).
4. Onishchenko G.G., Kozovenko M.N. Ensuring the chemical and biological safety of the Russian Federation for the period up to 2025 and beyond COVID-19. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, 2020, vol. 9, no. 3 (34), pp. 10–15. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-10-15 (in Russian).
5. Anan'ev V.Yu., Zhigaev D.S., Kislitsyna L.V., Kiku P.F. Otsenka vliyaniya atmosfernogo vozdukha na zdorov'e naseleniya Vladivostoka i ee osobennosti [Assessment of the impact of ambient air on the health of the population of Vladivostok and its features]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*, 2012, vol. 49–50, no. 3–4, pp. 79–82 (in Russian).
6. Berezhnaya E.V. Assessment of risk to human health in Voronezh exposure to chemical pollutants in the air. *Modelirovanie, optimizatsiya i informatsionnye tekhnologii*, 2013, vol. 1, no. 1, pp. 2 (in Russian).
7. Masnavieva L.B., Efimova N.V., Kudaeva I.V. Individual risks to adolescent health, caused by contaminating the air, and their relationship with the levels of specific autoantibodies. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 8, pp. 738–742. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-738-742 (in Russian).
8. Sheveleva T.E. Assessment and minimization of non-carcinogenic risk for health workers of rubber goods on chemicals exposure polluting of working spaces. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii (Elektronnyi zhurnal)*, 2016, no. 4, pp. 241–247. DOI: 10.12737/22054 (in Russian).
9. Grigoriev Yu.I., Lyapina N.V. The impact of air quality on the health of the child population. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2012, vol. 19, no. 4, pp. 112–113 (in Russian).
10. Krupskaya L.T., Rastanina N.K. Otsenka riska dlya zdorov'ya naseleniya, svyazannogo s zagryazneniem atmosfernogo vozdukha v raione khvostokhranilishcha TsOF Solnechnogo GOKa [Assessment of the population health risk associated with ambient air pollution in the area of the COF Solnechnii GOK tailing dam]. *Gornyi informatsionno-analiticheskii byulleten'*, 2007, no. S15, pp. 318–323 (in Russian).
11. Konshina L.G., Lezhnin V.L. Assessment of the quality of drinking water in the industrial city and risk for public health. *Gigiena i sanitariya*, 2014, vol. 93, no. 3, pp. 5–10 (in Russian).
12. Kiku P.F., Kislitsyna L.V., Bogdanova V.D., Sabirova K.M. Hygienic evaluation of the quality of drinking water and risks for the health of the population of the Primorye territory. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. 94–101. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-94-101 (in Russian).
13. Tsareva S.A., Krasnova V.P., Gryaznova M.V. Role of estimation of exposure of chemical contaminants polluting foodstuffs in environmental safety research. *Ekologiya cheloveka*, 2013, no. 6, pp. 26–32 (in Russian).
14. Bhandari G., Zomer P., Atreya K., Mol H.G.J., Yang X., Geissen V. Pesticide residues in Nepalese vegetables and potential health risks. *Environ. Res.*, 2019, vol. 172, pp. 511–521. DOI: 10.1016/j.envres.2019.03.002
15. De Lima N.V., Granja Arakaki D., de Padua Melo E.S., Machate D.J., do Nascimento V.A. Assessment of Trace Elements Supply in Canned Tuna Fish Commercialized for Human Consumption in Brazil. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 22, pp. 12002. DOI: 10.3390/ijerph182212002
16. Kukko S.P., Nikishina T.F., Nikolaevich P.N. The effect of air pollution in the city of Krasnodar on health. *ZniSO*, 2017, vol. 292, no. 7, pp. 22–25 (in Russian).
17. Golikov R.A., Kislitsyna V.V., Surzhikov D.V., Oleshchenko A.M., Mukasheva M.A. Assessment of the impact of air pollution by heat power plant emissions on the health of the population of Novokuznetsk. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2019, vol. 59, no. 6, pp. 348–352. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-6-348-352 (in Russian).
18. Plotnikova I.A., Kovtun O.P., Anokhina L.A. Clinical and hematologic abnormalities in children health, caused by exposure to lead. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2010, no. 2, pp. 29–35 (in Russian).
19. Kopytenkova O.I., Levanchuk A.V., Tursunov Z.Sh. Assessment of health damage due to exposure to mineral wool fine dusts. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2014, vol. 95, no. 4, pp. 570–574 (in Russian).
20. Petrov S.B. Ekologo-gigienicheskaya otsenka zabolevaemosti naseleniya raiona razmeshcheniya medeplavil'nogo proizvodstva [Ecological and hygienic assessment of the morbidity of the population of the area where the copper smelting production is located]. *Vyatskii meditsinskii vestnik*, 2006, no. 3–4, pp. 56–60 (in Russian).
21. Zaitseva N.V., Trusov P.V., Shur P.Z., Kiryanov D.A., Chigvintsev V.M., Tsinker M.Yu. Methodical approaches to health risk assessment of heterogeneous environmental factors based on evolutionary models. *Health Risk Analysis*, 2013, no. 1, pp. 15–23. DOI: 10.21668/health.risk/2013.1.02.eng
22. Kiku P.F., Veremchuk L.V., Tatarkina N.D. Structural model of habitat factors influence on the prevalence of respiratory diseases in Primorsky Krai. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, 2012, no. 43, pp. 107–111 (in Russian).
23. Gorbanev S.A., Sarkisyan F.S., Devyatkina A.A., Redchenko A.V., Radilov A.S., Kombarova M.Y. Ecological and hygienic analysis of the impact of pollutant chemicals of industrial enterprises in Tikhvin on health. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2012, vol. 43, no. 2, pp. 68–71 (in Russian).
24. Sazonova O.V., Isakova O.N., Sukhacheva I.F., Komarova M.V. Habitat and incidence of respiratory organs diseases in the Samara population. *Gigiena i sanitariya*, 2014, vol. 93, no. 4, pp. 33–36 (in Russian).
25. Golikov R.A., Surzhikov D.V., Kislitsyna V.V., Shtaiger V.A. Influence of environmental pollution to the health of the population (review of literature). *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*, 2017, no. 5, pp. 20–31 (in Russian).

Kiryanov D.A., Kamaltdinov M.R., Tsinker M.Yu., Babina S.V., Kleyn S.V., Andrishunas A.M. Parameterization of relationships between risk factors and public health under chronic exposure to complex ambient air pollution. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 33–44. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.03.eng

Получена: 15.10.2022

Одобрена: 07.12.2022

Принята к публикации: 18.12.2022

УДК 614.76; 504.054  
DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.04

Читать  
онлайн



Научная статья

## ОЦЕНКА АЭРОГЕННОГО РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В РЕГИОНЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ УЛЬБИНСКОГО МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ЗАВОДА

**Е.Т. Токбергенов<sup>1</sup>, А.Т. Досмухаметов<sup>2</sup>, А.К. Аскаров<sup>1</sup>,  
М.К. Амрин<sup>3</sup>, Д.М. Аскаров<sup>2</sup>, Ж.Б. Бейсенбинова<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Национальный центр общественного здравоохранения, Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, ул. Ауэзова, 8

<sup>2</sup>Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга, Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Ауэзова, 84

<sup>3</sup>Филиал РГП «Инфракос» в г. Алматы, Казахстан, 050046, г. Алматы, пр. Абая, 191

<sup>4</sup>Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Толе би, 94

*Осуществлена оценка рисков здоровью населения от уровня загрязнения атмосферного воздуха в регионе расположения промышленных объектов АО «Ульбинский металлургический завод», г. Усть-Каменогорск, Республика Казахстан. Исследования проведены с применением методики оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду.*

*Объектами исследований выбраны химическое загрязнение атмосферного воздуха в регионе расположения объектов Ульбинского металлургического завода и его влияние на здоровье населения.*

*Оценка риска здоровью населения от химического загрязнения воздушного бассейна региона расположения объектов АО «Ульбинский металлургический завод» рассчитывалась на основании анализа данных постов наблюдения филиала РГП «Казгидромет» по Восточно-Казахстанской области за период 2018–2021 гг. В исследуемом регионе определены шесть канцерогенных веществ, уровни рисков от воздействия которых неприемлемы для населения региона. Высокие значения неканцерогенных рисков характерны при воздействии взвешенных веществ (пыли), взвешенных частиц  $PM_{2.5}$  и  $PM_{10}$ , диоксида серы и серной кислоты.*

*По результатам оценки риска нетравматической смертности от воздействия загрязнения атмосферного воздуха города взвешенными частицами  $PM_{2.5}$  выявлены неприемлемые уровни относительного риска ( $RR$ : 1,27–1,78), индивидуального риска нетравматической ( $1,5–2,1 \cdot 10^{-3}$ ) и сердечно-легочной смертности (от  $8,3 \cdot 10^{-4}$  до  $1,0 \cdot 10^{-3}$ ).*

*Неблагоприятные метеорологические факторы и географическое расположение местности могут способствовать высокому уровню загрязнения атмосферного воздуха и аэрогенному риску здоровью населения промышленного региона.*

*Выявленные риски требуют разработки и реализации плановых оздоровительных мероприятий по улучшению качества среды обитания.*

**Ключевые слова:** металлургический завод, оценка риска, здоровье населения, атмосферный воздух, загрязняющие вещества, коэффициент опасности, индекс опасности, Усть-Каменогорск.

© Токбергенов Е.Т., Досмухаметов А.Т., Аскаров А.К., Амрин М.К., Аскаров Д.М., Бейсенбинова Ж.Б., 2022

**Токбергенов Ермек Титобаевич** – доктор медицинских наук, директор департамента профилактики инфекционных заболеваний (e-mail: azpp60@mail.ru; тел: 8 (701) 870-50-01; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1115-8642>).

**Досмухаметов Асхат Турсунханович** – кандидат медицинских наук, руководитель отдела управления международного сотрудничества, менеджмента образования и науки (e-mail: zhantore\_2009@mail.ru; тел: 8 (702) 312-43-27; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5592-1806>).

**Аскаров Куандык Аскарович** – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель отдела мониторинга факторов риска департамента профилактики инфекционных заболеваний (e-mail: kuandyk103@mail.ru; тел: 8 (702) 431-75-20; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7716-5899>).

**Амрин Мейрам Казиевич** – кандидат медицинских наук, доцент, начальник отдела медицинских программ (e-mail: amrin\_m@mail.ru; тел: 8 (701) 887-75-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8528-5233>).

**Аскаров Даулет Медгатулы** – магистр «медико-профилактического дела», докторант «Общественного здравоохранения», врач-эпидемиолог отдела управления международного сотрудничества, менеджмента образования и науки (e-mail: askarovdauletmed@gmail.com; тел: 8 (707) 476-96-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5975-0322>).

**Бейсенбинова Жанат Бекмуханбетовна** – лектор кафедры эпидемиологии с курсом ВИЧ-инфекции (e-mail: beysenbinova.z@kaznmu.kz; тел: 8 (747) 385-13-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-1504>).

Вопросы охраны окружающей среды и здоровья населения в городах на сегодняшний день вызывают повышенный интерес во всем мире в связи с интенсификацией урбанистических процессов и ростом количества загрязняющих веществ и объемов выбросов в атмосферный воздух [1]. Было проведено множество работ по исследованию воздействия загрязнения воздуха на организм человека [2].

Известно, что воздействие промышленных выбросов может вызывать различные неблагоприятные ответные реакции организма [3, 4].

Повышенное количество взвешенных частиц (пыль,  $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10}$ ), озона и оксидов азота (диоксидов) в воздухе приводит к большей смертности среди населения на изучаемой территории [5–7]. Также доказано, что уровень и динамика концентраций загрязняющих веществ в крупных городах зависят во многом от метеоусловий и сезона [8, 9].

Подобные исследования проводятся и в Республике Казахстан (РК), так как интенсификация производства и урбанистических процессов приводит к увеличению загрязнения атмосферного воздуха в разных регионах страны. Это в сочетании с некоторыми местными географическими, климатическими и социально-экономическими особенностями приводит к негативным последствиям для здоровья населения. В таких условиях оценка риска и ущерба здоровью населения является наиважнейшей задачей [10–14].

Установлена связь между содержанием в атмосферном воздухе вредных веществ (взвешенных веществ (пыли),  $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10}$ , диоксида азота, диоксида серы, фенола, формальдегида, мышьяка, бенз(а)пирена и др.) и заболеваемостью болезнями органов дыхания и системы кровообращения, новообразованиями и смертностью [15, 16].

Предварительные исследования по изучению состояния здоровья населения в зависимости от загрязнения атмосферного воздуха в стране проводились в 2019 г. [17]. По результатам исследований было рекомендовано провести развернутые исследования состояния здоровья населения в зависимости от загрязнения атмосферного воздуха в ряде городов РК. В связи с этим продолжены научные исследования в данном направлении, а именно определены уровни риска для здоровья населения от воздействия загрязнения атмосферного воздуха в семи наиболее значимых промышленных регионах Казахстана. Исследования выполнены в рамках проекта «Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан» ИРН OR12165486.

В данной статье представлены результаты оценки аэрогенного риска здоровью населения,

проживающего в регионе расположения объектов АО «Ульбинский металлургический завод» (далее АО «УМЗ»), г. Усть-Каменогорск, Восточно-Казахстанская область, Республика Казахстан.

Наряду с выбросами от промышленных предприятий на экологическую ситуацию Усть-Каменогорска влияет целый комплекс причин. Город расположен в замкнутой котловине, что не способствует рассеиванию загрязняющих веществ. Здесь наблюдаются частые неблагоприятные метеорологические условия – низкая проветриваемость воздушной среды (около 98–100 дней в году полный штиль) и высокая влажность воздуха из-за большой повторяемости радиационных и речных туманов. Повышенное загрязнение воздуха в городе наблюдается в 80–90 % случаев возникновения туманов. По данным «Казгидромет», в течение многих лет определяется стабильно высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха по следующим загрязнителям: взвешенные частицы  $PM_{10}$ , диоксид серы, оксид углерода, диоксид азота, сероводород, фенол. Уровень загрязнения сернистым ангидридом достигает 4–5 среднесуточных ПДК<sup>1</sup>.

В работе [16] установлено, что в Усть-Каменогорске средний уровень первичной заболеваемости онкозаболеваниями высок, в 2 раза превышает республиканские показатели и в 1,4 раза – областные. Смертность от злокачественных новообразований в 1,9 раза выше, чем по республике. Изучение динамики первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями показало, что увеличение ее уровня в г. Усть-Каменогорске составляет 6,5 %, в то время как по республике – 13,5 %. Указывается на взаимосвязь между онкозаболеваемостью и загрязнением воздушной среды вредными веществами.

Отдельными исследованиями выявлено, что длительное проживание в г. Усть-Каменогорске приводит к развитию и формированию кожной патологии и снижению иммунитета [18].

Таким образом, по данным научной литературы, высокий уровень загрязнения химическими веществами г. Усть-Каменогорска, который зависит от физико-географических особенностей его расположения и синоптической ситуации, приводит к увеличению заболеваемости среди населения злокачественными новообразованиями и снижению иммунитета.

Вышесказанное определяет актуальность данной проблемы для изучаемого региона.

**Цель исследования** – оценка рисков здоровью населения от уровня загрязнения атмосферного воздуха региона расположения промышленных объектов АО «УМЗ», г. Усть-Каменогорск, Республика Казахстан.

<sup>1</sup> Ежемесячный информационный бюллетень о состоянии окружающей среды [Электронный ресурс] // РГП «Казгидромет». – URL: <https://www.kazhydromet.kz/en/ecology/ezhemesyachnyy-informacionnyy-byulleten-o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy/2018> (дата обращения: 19.06.2022).

Для достижения цели поставлены задачи:

1) количественная характеристика канцерогенного и неканцерогенного рисков здоровью населения от уровня загрязненности атмосферного воздуха исследуемого региона по данным постов наблюдения филиала РГП «Казгидромет» в г. Усть-Каменогорске;

2) оценка риска нетравматической и сердечно-легочной смертности от уровня загрязненности атмосферного воздуха взвешенными частицами  $PM_{2.5}$ .

**Материалы и методы.** Объектами исследований явились химическое загрязнение атмосферного воздуха в регионе расположения объектов Ульбинского металлургического завода и его влияние на здоровье населения г. Усть-Каменогорска. Загрязнители воздуха оценивались по данным информационных бюллетеней о состоянии окружающей среды РГП «Казгидромет». Проанализированы данные за последние четыре года (2018–2021 гг.).

Город Усть-Каменогорск является одним из крупнейших промышленных центров в Казахстане. На территории города функционирует множество предприятий, что приводит к большому количеству выбросов химических веществ в атмосферный воздух.

Среди предприятий города одним из признанных в мире производителей урановой, бериллиевой, танталовой и ниобиевой продукции является АО «УМЗ». Предприятие входит в состав Национальной атомной компании «Казатомпром». Завод расположен в черте г. Усть-Каменогорска, а с юго-запада граничит с объектами Усть-Каменогорского свинцово-цинкового комбината компании «Казцинк», являющейся производителем цинка, свинца, меди и драгоценных металлов в Казахстане. Ближайшие жилые зоны в регионе расположения объектов АО «УМЗ» – это жилые зоны г. Усть-Каменогорска. Нахождение жилых зон по отношению к границам промплощадки завода: к западу на расстоянии 890 м; к востоку – 570 м; к юго-востоку – 290 м. Производимые выбросы от промышленных объектов АО «УМЗ» наряду с другими предприятиями города вносят определенный вклад в общий фоновый показатель загрязнения города. Фоновый уровень загрязнения определяется семью постами наблюдения РГП «Казгидромет», установленными на территории города. Из них три поста наблюдения наиболее близко располагались к объектам АО «УМЗ».

На постах ведется контроль по следующим веществам: взвешенные вещества (пыль); взвешенные частицы  $PM_{2.5}$ ; взвешенные частицы  $PM_{10}$ ; диоксид серы; оксид углерода; диоксид азота; оксид азота; фенол сероводород; фтористый водород; хлористый водород; формальдегид; хлор; серная кисло-

та и сульфаты; свинец; цинк; кадмий; медь; бериллий; озон; аммиак. Для расчетов аэрогенных рисков использовались фактические максимальные разовые и среднегодовые концентрации вышеуказанных загрязнителей атмосферного воздуха за 2018–2021 гг. по данным информационных бюллетеней о состоянии окружающей среды РГП «Казгидромет»<sup>1</sup>.

Оценка канцерогенного и неканцерогенного рисков здоровью населения проводилась согласно Р 2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (далее Руководство Р 2.1.10.1920-04)<sup>2</sup>.

Расчеты популяционного канцерогенного риска не проводились в связи с невозможностью установления границы и численности населения, подверженного воздействию выбросов от объектов АО «УМЗ».

Для оценки риска неканцерогенных эффектов в данном исследовании применялись показатели коэффициентов опасности  $HQ$  и  $HI$ . Расчетные формулы представлены в Руководстве Р 2.1.10.1920-04<sup>2</sup>.

При расчете рисков смертности от воздействия среднегодовых концентраций  $PM_{2.5}$  в воздушном бассейне г. Усть-Каменогорска использовалась более сложная схема вычислений – лог-линейная модель по формулам [19]:

$$R = \frac{RR - 1}{RR} Mr; \quad (1)$$

$$RR = \left( \frac{C + 1}{C_0 + 1} \right)^\beta, \quad (2)$$

где  $RR$  – относительный риск;

$R$  – риск населения (популяционный риск);

$Mr$  – фоновые показатели нетравматической смертности и сердечно-сосудистых заболеваний (использованы данные официальной статистики РГП «Республиканский центр электронного здравоохранения» МЗ РК);

$\beta$  – концентрация – ответ-коэффициент (среднее значение 0,15515);

$C$  – концентрация  $PM_{2.5}$ ;

$C_0$  – пороговая концентрация (обычно  $7,5 \frac{\mu g}{m^3}$ );

$M$  – значение фоновой смертности (сердечно-легочной);

$p$  – экспонированное население (при расчете учитывалась численность всего населения города).

Анализ основан на доступной информации, которая включает выявленные (текущую, установленную) концентрацию и фоновую смертность. В воздушном бассейне города определяются только концентрации взвешенных частиц  $PM_{10}$ , а реги-

<sup>2</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200037399> (дата обращения: 18.06.2022).



страция концентрации взвешенных частиц  $PM_{2.5}$  началась с 2021 г. (табл. 1).

Значения среднегодовых концентраций  $PM_{2.5}$  высчитывались расчетным методом [19] из среднегодовых значений концентраций взвешенных частиц (пыль), представленных в информационных бюллетенях РГП «Казгидромет». Для расчета использована формула:

$$PM_{2.5} = (0,33 - 0,36) \cdot TSP, \quad (3)$$

где  $TSP$  – суммарные взвешенные частицы;  $(0,33-0,36)$  – пересчетные коэффициенты [19]. В зависимости от климатических условий для рассматриваемого региона использовался коэффициент 0,36.

Сбор данных о численности населения и смертности проведен согласно материалам, представленным Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан<sup>3</sup> и РГП «Республиканский центр электронного здравоохранения» МЗ РК<sup>4</sup>.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно цели и задачам дана оценка рисков здоровью населения от уровня загрязнения атмосферного воздуха региона расположения промышленных объектов АО «УМЗ».

Количественная характеристика канцерогенных и неканцерогенных рисков здоровью населения

проведена по данным информационных бюллетеней РГП «Казгидромет»<sup>5</sup>.

**Канцерогенные риски.** Необходимость оценки канцерогенных рисков обусловлена тем, что в исследуемом регионе (г. Усть-Каменогорск) наблюдается высокий уровень первичной заболеваемости новообразованиями, показатели которой выше областных и республиканских значений в 1,4 и 2,7 раза соответственно (табл. 1).

Количественная характеристика канцерогенного риска проведена на основе значений индивидуальных канцерогенных рисков для шести веществ из анализируемого списка, так как данные загрязнители обладали канцерогенными свойствами, согласно табл. 2.4 в Приложении 1 Руководства Р 2.1.10.1920-04<sup>6</sup>. Значения индивидуальных канцерогенных рисков показаны в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, значения канцерогенных индивидуальных рисков для кадмия, бенз(а)пирена и мышьяка определены в пределах от  $1,1 \cdot 10^{-4}$  до  $8,6 \cdot 10^{-4}$ , т.е. они приемлемы для профессиональных групп и неприемлемы для населения в целом. Появление такого риска требует разработки и проведения плановых оздоровительных мероприятий в условиях населенных мест.

Таблица 1

Уровень первичной заболеваемости новообразованиями населения г. Усть-Каменогорска по данным обращаемости (показатели на 100 тысяч населения)\*

Регион	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Республика Казахстан (город)	952,1	899,6	876,5
Восточно-Казахстанская область (город)	1777,8	1713,5	997,8
Усть-Каменогорск	2576,4	2522,7	1710,3

Примечание: \* – данные представлены РГП «Республиканский центр электронного здравоохранения» МЗ РК<sup>4</sup>.

Таблица 2

Уровни индивидуальных канцерогенных рисков г. Усть-Каменогорска

Наименование вещества	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Формальдегид	6,0E-05	6,6E-05	4,5E-05	3,9E-05
Кадмий	1,7E-04	1,4E-04	1,1E-04	4,5E-05
Свинец	3,8E-06	3,7E-06	4,1E-06	1,7E-06
Бериллий	2,7E-07	2,7E-07	2,4E-07	1,7E-07
Бенз(а)пирен	6,2E-04	7,5E-04	7,5E-04	7,5E-04
Мышьяк	8,6E-04	8,6E-04	4,3E-04	*

Примечание: \* – значение концентрации не представлено в информационном бюллетене.

<sup>3</sup> Демографическая статистика [Электронный ресурс] // Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. – URL: [https://stat.gov.kz/region/264990/statistical\\_information/industry/6361](https://stat.gov.kz/region/264990/statistical_information/industry/6361) (дата обращения: 18.06.2022).

<sup>4</sup> Республиканский центр электронного здравоохранения [Электронный ресурс]. – URL: <https://rcez.kz> (дата обращения: 18.06.2022).

<sup>5</sup> Ежемесячный информационный бюллетень о состоянии окружающей среды [Электронный ресурс] // РГП «Казгидромет». – URL: <https://www.kazhydromet.kz/en/ecology/ezhemesyachnyy-informacionnyy-byulleten-o-sostoyanii-okruzhayushchey-sredy/2018> (дата обращения: 19.06.2022).

<sup>6</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200037399> (дата обращения: 18.06.2022).

Таблица 3

Значения среднесуточных и максимальных разовых концентраций загрязнителей воздушного бассейна г. Усть-Каменогорска

Наименование вещества	Среднесуточные концентрации, мг/м <sup>3</sup>					Максимальные разовые концентрации, мг/м <sup>3</sup>				
	<i>RFC</i> , мг/м <sup>3</sup>	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	<i>ARFC</i> , мг/м <sup>3</sup>	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Взвешенные частицы (пыль)	0,075	0,1262	0,109	0,0955	0,084	0,3	2,2	2	1	0,9
Взвешенные частицы РМ <sub>2,5</sub>	0,015	*	*	*	0,025	0,065	*	*	*	0,88
Взвешенные частицы РМ <sub>10</sub>	0,05	0,0475	0,05	0,0476	0,028	0,15	0,99	0,99	0,99	0,96
Диоксид серы	0,05	0,1183	0,09	0,1085	0,076	0,66	5,70	4,93	5,47	4,95
Оксид углерода	3	0,7403	0,68	0,6027	0,653	23	28,70	14,47	20,71	11,3
Диоксид азота	0,04	0,0729	0,06	0,0438	0,036	0,47	0,56	0,77	0,42	0,29
Оксид азота	0,06	0,0132	0,003	0,002	0,005	0,72	1,08	0,68	1,57	1,48
Озон	0,03	0,0379	0,029	0,0411	0,06	0,18	1,37	0,16	0,15	0,14
Фенол	0,006	0,0016	0,001	0,0017	0,002	6	0,02	0,01	0,02	0,04
Сероводород	–	*	*	*	*	0,1	1,05	0,19	0,16	0,063
Фтористый водород	0,014	0,0069	0,007	0,0032	0,003	*	*	*	*	*
Хлор	2·10 <sup>-4</sup>	3,9·10 <sup>-3</sup>	0,004	0,0052	0,007	0,2	0,07	0,09	0,07	0,09
Хлористый водород	0,02	0,0309	0,03	0,0665	0,057	2,1	0,15	0,15	0,22	2,1
Аммиак	0,1	0,0045	0,004	0,0029	0,002	0,35	0,054	0,19	0,06	0,06
Кислота серная	0,001	0,0143	0,014	0,0106		0,1	0,5	0,18	0,35	
Формальдегид	0,003	0,0046	0,005	0,0034	0,002	0,048	0,07	0,06	0,03	0,01
Мышьяк	3·10 <sup>-5</sup>	2·10 <sup>-4</sup>	2·10 <sup>-4</sup>	1·10 <sup>-4</sup>	*	*	*	*	*	*
Свинец	5·10 <sup>-4</sup>	3,1·10 <sup>-4</sup>	3,1·10 <sup>-4</sup>	3,4·10 <sup>-4</sup>	1,8·10 <sup>-4</sup>	*	*	*	*	*
Медь	2·10 <sup>-5</sup>	5,4·10 <sup>-5</sup>	5,6·10 <sup>-5</sup>	4,3·10 <sup>-5</sup>	1,8·10 <sup>-5</sup>	*	*	*	*	*
Бериллий	2·10 <sup>-5</sup>	1·10 <sup>-7</sup>	1,13·10 <sup>-7</sup>	1·10 <sup>-7</sup>	6,5·10 <sup>-8</sup>	*	*	*	*	*
Кадмий	2·10 <sup>-5</sup>	9,5·10 <sup>-5</sup>	7,5·10 <sup>-5</sup>	6,1·10 <sup>-5</sup>	2,4·10 <sup>-5</sup>	*	*	*	*	*
Цинк	9·10 <sup>-4</sup>	1,3·10 <sup>-3</sup>	1,2·10 <sup>-3</sup>	1,1·10 <sup>-3</sup>	4,3·10 <sup>-4</sup>	*	*	*	*	*

Примечание: \* – значения концентраций не представлены в информационном бюллетене.

**Неканцерогенные риски.** Для оценки риска неканцерогенных эффектов в данном исследовании применялся показатель коэффициента опасности *HQ*, который определяется как отношение определенной экспозиции (концентрации *C*) к референтному уровню при остром (*ARfC*) и хроническом (*RfC*) воздействиях (расчетные формулы представлены в Руководстве Р 2.1.10.1920-04).

При комбинированном воздействии веществ характеристикой суммарного неканцерогенного риска является величина индекса опасности (*HI*).

Значения средних и максимальных разовых концентраций загрязнителей, контролируемых в атмосферном воздухе за наблюдаемые годы, представлены по данным информационного бюллетеня РГП «Казгидромет» (табл. 3).

Результаты расчетов показателей *HQ* и *HI* (направленность действия: органы дыхания) при остром и хроническом воздействиях представлены на рис. 1 и 2.

Значения *HQ* некоторых веществ при остром воздействии превышали допустимый (приемлемый) уровень риска, равный или меньший 1,0. Неприемлемые уровни острого ингаляционного риска наблюдаются по взвешенным веществам (пыль), взвешенным частицам РМ<sub>10</sub>, взвешенным частицам РМ<sub>2,5</sub> (2021 г.); диоксиду серы, сероводороду (2018 г.); серной кислоте и мышьяку. Суммарные индексы опасности (*HI*) загрязнителей атмосферного воздуха были высокими

по направленности действия на органы дыхания (см. рис. 1).

Аналогичная картина наблюдалась и по значениям хронического неканцерогенного риска. Суммарный индекс опасности основных загрязнителей атмосферного воздуха г. Усть-Каменогорска также был высоким по направленности действия на органы дыхания (см. рис. 2).

Наиболее высокие значения коэффициентов опасности при хроническом воздействии регистрируются у хлора и серной кислоты, а среди тяжелых металлов – у кадмия, мышьяка и меди (табл. 4).

Значения *HQ* хлора при хроническом воздействии определяются на высоком уровне из-за его низких референтных концентраций.

Значения коэффициентов опасности тяжелых металлов, определяемых в атмосферном воздухе города, равные и / или выше допустимого регламента риска, показывают возможное влияние выбросов свинцово-цинкового комбината компании «Казцинк».

Суммарный индекс опасности загрязнителей атмосферного воздуха г. Усть-Каменогорска был высоким по направленности на органы дыхания. При эффектах суммации по направленности действия на органы и системы организма определяемые тяжелые металлы оказывают воздействие на почки, кровь и гормональные системы.

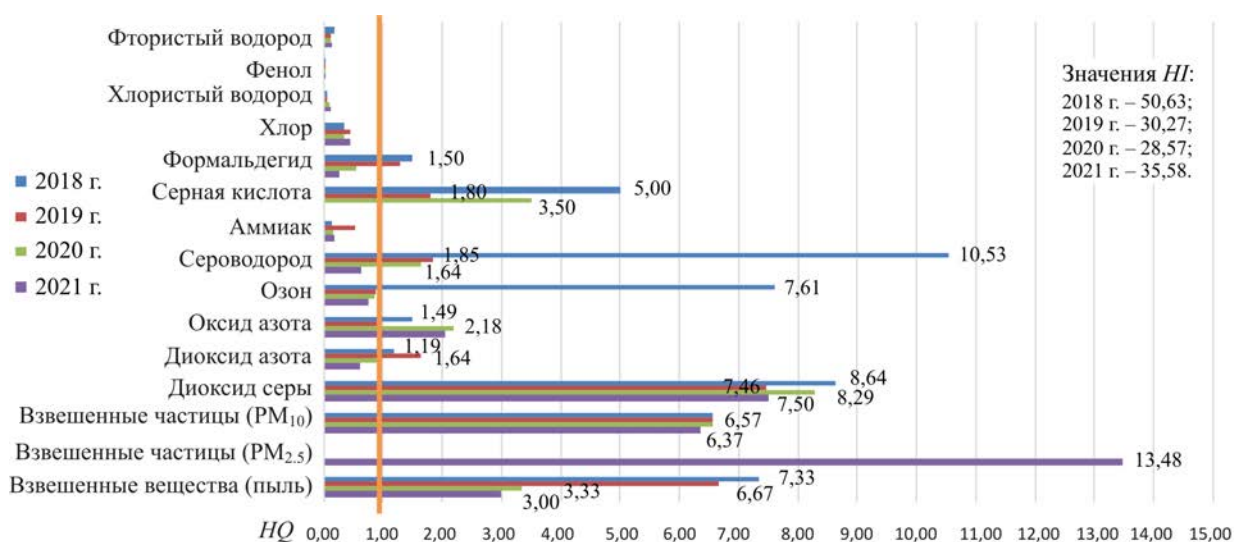


Рис. 1. Значения коэффициентов (HQ) и индексов опасности (HI) при остром воздействии (направленность действия: органы дыхания)

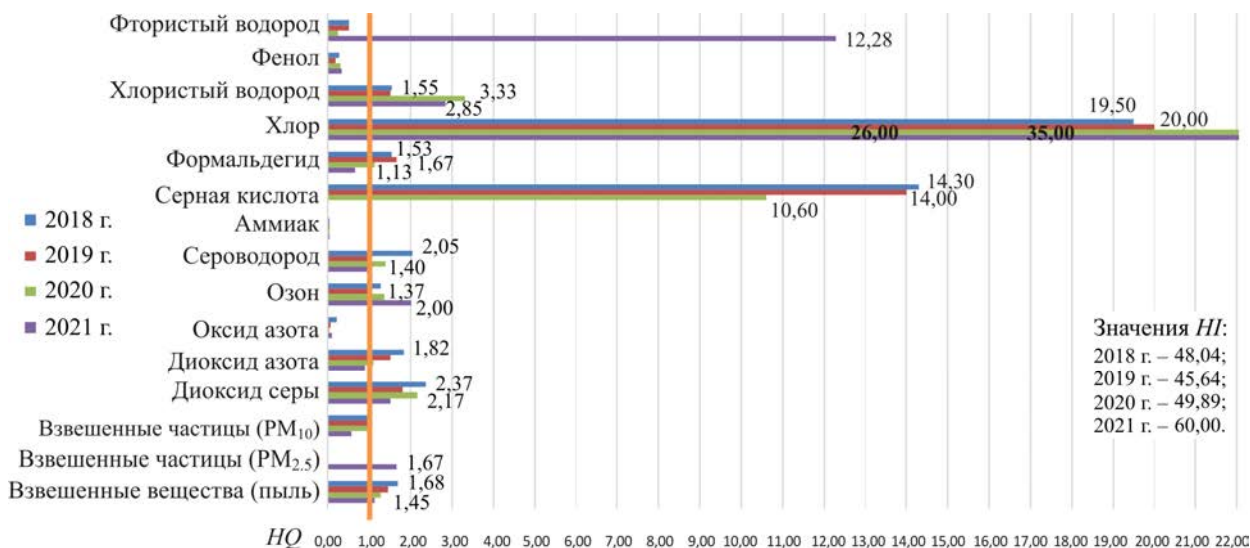


Рис. 2. Значения коэффициентов (HQ) и индексов опасности (HI) при хроническом воздействии (направленность действия: органы дыхания)

Т а б л и ц а 4

Значения неканцерогенных рисков при хроническом воздействии на организм тяжелых металлов

Наименование вещества	Значения коэффициентов опасности, <i>HQ</i>			
	2018	2019	2020	2021
Мышьяк	6,67	6,67	3,33	*
Свинец	0,63	0,622	0,676	0,35
Медь	2,7	2,8	2,15	0,90
Бериллий	0,005	0,006	0,005	0,0033
Кадмий	4,75	3,75	3,05	1,20
Цинк	1,491	1,34	1,27	0,48
Регламент	<i>HQ</i> ≤ 1,0			

П р и м е ч а н и е : \* – значение концентрации не представлено в информационном бюллетене.

Таким образом, выявленные уровни острых и хронических неканцерогенных рисков здоровью населения определяются воздействием диоксида серы и серной кислоты, содержащихся в атмосферном воздухе г. Усть-Каменогорска.

В то же время при высокой влажности воздуха диоксид серы увеличивает концентрацию серной кислоты, о чем свидетельствуют аномально высокие значения ее коэффициентов опасности при хроническом воздействии. Источниками таких выбросов являются дымовые факелы предприятий, работающие на угольном топливе и на природном газе, а также выхлопы автотранспорта.

**Оценка риска нетравматической и сердечно-легочной смертности от уровня загрязненности атмосферного воздуха взвешенными частицами  $PM_{2.5}$ .** По результатам количественной характеристики неканцерогенного риска здоровью населения выявлены их высокие уровни от воздействия концентраций взвешенных веществ (пыли) и частиц  $PM_{10}$  в атмосферном воздухе города. Частицы  $PM_{10}$  оказывают влияние на смертность, респираторную и сердечно-сосудистую заболеваемость, а также на другие показатели состояния здоровья [19].

По мнению экспертов ВОЗ, в глобальном масштабе на счет воздействий взвешенных частиц (PM) относят приблизительно 3 % случаев смерти от сердечно-легочной патологии и 5 % случаев смерти от рака легкого. В разных регионах Европы эта доля составляет от 1 до 3 % и от 2 до 5 % соответственно. В то же время по результатам исследований установлено, что на вредные эффекты от воздействия взвешенных частиц  $PM_{2.5}$  приходилось до 3,1 млн смертельных случаев и до 3,1 % числа утраченных лет здоровой жизни по всему миру [20].

С учетом вышесказанного проведена оценка риска нетравматической смертности от загрязнения атмосферного воздуха г. Усть-Каменогорска взвешенными частицами  $PM_{2.5}$ , концентрации которых установлены расчетным методом (формула (3)).

Результаты расчетов рисков нетравматической смертности от загрязнения атмосферного воздуха г. Усть-Каменогорска взвешенными частицами  $PM_{2.5}$  за период 2018–2020 гг. представлены

в табл. 5. Расчет нетравматической смертности за 2021 г. не проводился из-за отсутствия официальных фоновых данных по показателям нетравматической смертности и сердечно-сосудистых заболеваний за указанный период.

В 2018–2020 гг. регистрировались высокие уровни нетравматической смертности и смертности от сердечно-легочных заболеваний (табл. 5, 6).

Как видно из данных табл. 5, за анализируемый период относительный риск всей нетравматической смертности ( $RR$ ) находился в пределах от 1,27 до 1,78, тогда как порог фактического уровня загрязнения – обычно  $7,5 \frac{\mu g}{m^3}$ , и риск определяется

на уровне вышеуказанных значений. При расчете популяционного риска от воздействия концентраций  $PM_{2.5}$  в воздушном бассейне г. Усть-Каменогорска определяется от 521 до 740 случаев смерти от нетравматической смертности в год, что является высоким уровнем и вносит значительный удельный вклад (до 20 %) в общий показатель смертности населения города (см. табл. 5).

Значения индивидуальных рисков нетравматической смертности находились в диапазоне более  $1,0 \cdot 10^{-3}$  (см. табл. 5), что означает их неприемлемость для профессиональных групп и населения в целом. При проявлении такого риска требуются разработка и проведение экстренных оздоровительных мероприятий по снижению риска.

Согласно расчетам, популяционный риск смертности от болезней органов дыхания и сердечно-сосудистой системы находится в диапазоне от 288 до 446 случаев смерти в год. При этом показатели дополнительных случаев смертности на каждые  $10 \text{ мкг/м}^3$  взвешенных частиц  $PM_{2.5}$  составляют от 49 до 65 случаев смерти (см. табл. 6).

Таким образом, по результатам проведенной расчетной оценки риска смертности от ингаляционного воздействия взвешенных частиц  $PM_{2.5}$  уровни индивидуальных рисков нетравматической и сердечно-легочной смертности находились в третьем (более  $1 \cdot 10^{-4}$ ) и четвертом диапазонах (более  $1 \cdot 10^{-3}$ ), что требует разработки и проведения оздоровительных мероприятий.

Таблица 5

Риск нетравматической смертности от загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами  $PM_{2.5}$  г. Усть-Каменогорска

Год	Среднегодовая концентрация расчетная $PM_{2.5}$ , $\text{мг/м}^3$	Среднегодовая численность населения	Нетравматическая смертность, количество случаев	Относительный риск, $RR$	Популяционный риск, $R$	Дополнительное число случаев смертности (ДЧС)	Индивидуальный риск, $I_r PM_{2.5}$
2018	0,045	342422	3173	1,30	577	127	$1,7 \cdot 10^{-3}$
2019	0,039	344953	3319	1,27	521	133	$1,5 \cdot 10^{-3}$
2020	0,344	347480	4069	1,78	740	163	$2,1 \cdot 10^{-3}$

Таблица 6

Риск смертности от сердечно-легочных заболеваний при воздействии загрязнения атмосферного воздуха г. Усть-Каменогорска взвешенными частицами  $PM_{2.5}$

Год	Среднегодовая концентрация расчетная $PM_{2.5}$ , $mg/m^3$	Среднегодовая численность населения	Сердечно-легочная смертность, количество случаев	Относительный риск, $RR$	Популяционный риск, $R$	Дополнительное число случаев смертности (ДЧС)	Индивидуальный риск, $Ir PM_{2.5}$
2018	0,045	342422	1281	1,3	349	51	$1,0 \cdot 10^{-3}$
2019	0,039	344953	1225	1,27	288	49	$8,3 \cdot 10^{-4}$
2020	0,344	347480	1636	1,78	446	65	$1,3 \cdot 10^{-3}$

Согласно результатам проведенной оценки риска здоровью населения по данным РГП «Казгидромет» определены высокие уровни рисков от воздействия загрязнителей атмосферного воздуха. Высокие уровни рисков определяются при воздействии взвешенных частиц, диоксида серы, серной кислоты и тяжелых металлов.

Расчеты рисков нетравматической и сердечно-легочной смертности от воздействия взвешенных частиц  $PM_{2.5}$  показали, что их значения находятся на неприемлемом уровне.

Выявленные высокие риски здоровью населения могут быть связаны с неблагоприятными метеорологическими условиями (штиль, высокая влажность воздуха и др.) и географическими особенностями местности.

**Выводы.** Результаты исследований с учетом высказанного позволяют сделать следующие выводы:

1. Из списка анализируемых загрязнителей атмосферного воздуха в исследуемом регионе определены шесть канцерогенных веществ (кадмий, свинец, мышьяк, формальдегид, бенз(а)пирен, бериллий), уровни рисков от воздействия которых находятся в пределах от  $8,6 \cdot 10^{-4}$  до  $1,1 \cdot 10^{-4}$ , что неприемлемо для населения региона.

2. Значения коэффициентов опасности ( $HQ$ ) по взвешенным веществам, взвешенным частицам ( $PM_{10}$  и  $PM_{2.5}$ ), диоксиду серы, серной кислоте и тяжелым металлам (при хроническом воздействии) превышали допустимый (приемлемый) уровень риска. Суммарный индекс опасности ( $HI$ ) от загрязнителей атмосферного воздуха в регионе был высоким по направленности действия на органы дыхания.

3. Уровни индивидуальных рисков нетравматической и сердечно-легочной смертности от воздействия взвешенных частиц  $PM_{2.5}$  неприемлемы для населения ( $Ir$  более  $1 \cdot 10^{-4}$ ).

4. Высокие значения рисков здоровью населения от загрязнителей атмосферного воздуха исследуемого промышленного региона могут быть связаны с географическим расположением местности и неблагоприятными метеорологическими условиями (частые штили и высокая влажность воздуха).

**Финансирование.** Данное исследование проведено в рамках проекта «Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан» IPH OR12165486.

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

### Список литературы

1. Sun Z., Zhu D. Exposure to outdoor air pollution and its human health outcomes: A scoping review // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 5. – P. e0216550. DOI: 10.1371/journal.pone.0216550
2. Industries in Delhi: Air pollution versus respiratory morbidities / N. Parveen, L. Siddiqui, M.N. Sarif, M.S. Islam, N. Khanam, S. Mohibul // Process Safety and Environmental Protection. – 2021. – Vol. 152. – P. 495–512. DOI: 10.1016/j.psep.2021.06.027
3. Health impacts of industrial mining on surrounding communities: Local perspectives from three sub-Saharan African countries / A. Leuenberger, M.S. Winkler, O. Cambaco, H. Cossa, F. Kihwele, I. Lyatuu, H.R. Zabré, A. Farnham [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 6. – P. e0252433. DOI: 10.1371/journal.pone.0252433
4. Burden of Cause-Specific Mortality associated with  $PM_{2.5}$  Air Pollution in the United States / B. Bowe, Y. Xie, Y. Yan, Z. Al-Aly // JAMA Netw. Open. – 2019. – Vol. 2, № 11. – P. e1915834. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.15834
5. Air Pollution and Mortality in the Medicare population / Q. Di, Y. Wang, A. Zanobetti, Y. Wang, P. Koutrakis, C. Choirat, F. Dominici, J.D. Schwartz // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 376, № 26. – P. 2513–2522. DOI: 10.1056/NEJMoa1702747
6. Long-term exposure to low ambient air pollution concentrations and mortality among 28 million people: results from seven large European cohorts within the ELAPSE project / M. Stafoggia, B. Oftedal, J. Chen, S. Rodopoulou, M. Renzi, R.W. Atkinson, M. Bauwelinck, J.O. Klompmaker [et al.] // Lancet Planet. Health. – 2022. – Vol. 6, № 1. – P. e9–e18. DOI: 10.1016/S2542-5196(21)00277-1

7. Investigating the association between long-term exposure to air pollution and greenness with mortality from neurological, cardio-metabolic and chronic obstructive pulmonary diseases in Greece / M.-I. Kasdagli, K. Katsouyanni, K. de Hoogh, P. Lagiou, E. Samoli // *Environmental Pollution*. – 2022. – Vol. 292, part B. – P. 118372. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.118372
8. Gupta S.K., Elumalai S.P. Dependence of urban air pollutants on morning/evening peak hours and seasons // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* – 2019. – Vol. 76, № 4. – P. 572–590. DOI: 10.1007/s00244-019-00616-x
9. Effect modification of the short-term effects of air pollution on morbidity by season: A systematic review and meta-analysis / S. Bergmann, B. Li, E. Pilot, R. Chen, B. Wang, J. Yang // *Sci. Total Environ.* – 2020. – Vol. 716. – P. 136985. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.136985
10. Trends and health impacts of major urban air pollutants in Kazakhstan / A. Kerimray, D. Assanov, B. Kenessov, F. Karaca // *J. Air Waste Manag. Assoc.* – 2020. – Vol. 70, № 11. – P. 1148–1164. DOI: 10.1080/10962247.2020.1813837
11. Nazhmetdinova A., Sarmanbetova G., Magai A. The characteristics of pollution in the big industrial cities of Kazakhstan by the example of Almaty // *J. Environ. Health Sci. Eng.* – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 81–88. DOI: 10.1007/s40201-018-0299-1
12. Гигиеническая оценка заболеваемости населения региона Карачаганакского месторождения / У.И. Кенесариев, А.Е. Ержанова, М.К. Амрин, Д.У. Кенесары, А.Т. Досмухаметов, А.А. Баймухамедов // *Гигиена и санитария*. – 2016. – Т. 92, № 5. – С. 83–86.
13. Brody M., Golub A. Improving air quality and health in Kazakhstan: monitoring, risk assessment and management [Электронный ресурс] // *Вестник КазНМУ*. – 2014. – Т. 1, № 3. – С. 1–4. – URL: <https://kaznmu.edu.kz/press/wp-content/uploads/2012/01/%D0%92%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%BD%D0%B8%D0%BA-%D0%9A%D0%B0%D0%B7%D0%9D%D0%9C%D0%A3-%E2%84%96-31-%E2%80%932014.pdf> (дата обращения: 19.06.2022).
14. Оценка риска для здоровья населения, связанного с выбросами крупных предприятий / В.В. Захаренков, Р.А. Голиков, Д.В. Суржиков, А.М. Олещенко, В.В. Кислицына, Т.Г. Корсакова // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – № 7. – С. 801–804.
15. Нурмадиева Г.Т., Жетписбаев Б.А. Влияние экосистемы на здоровье человека в промышленно развитых регионах Казахстана. Обзор литературы // *Наука и здравоохранение*. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 107–132. DOI: 10.34689/SH.2018.20.4.008
16. Алешина Н. К вопросу заболеваемости по классу новообразований в промышленно развитом регионе // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2019. – № 9. – С. 540–541. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-540-541
17. Air Pollution in Kazakhstan and Its Health Risk Assessment / D. Kenessary, A. Kenessary, Z. Adilgireiuly, N., Akzholova, A. Erzhanova, A. Dosmukhametov, D. Syzdykov, A.-R. Masoud, T. Saliev // *Ann. Glob. Health*. – 2019. – Vol. 85, № 1. – P. 133. DOI: 10.5334/aogh.2535
18. Многофакторное негативное антропогенное воздействие и система иммунитета у взрослых лиц в г. Усть-Каменогорске / А.А. Абишева, Т.И. Белихина, М.С. Казымов, Т. Жунусова, Е.М. Манарбеков // *Наука и Здравоохранение*. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 172–179. DOI: 10.34689/SH.2021.23.4.019
19. Human Health Cost of Air Pollution in Kazakhstan / U.I. Kenessariyev, A. Golub, M. Brody, A.T. Dosmukhametov, M.K. Amrin, A.E. Erzhanova, D.U. Kenessary // *Journal of Environmental Protection*. – 2013. – Vol. 4, № 8. – P. 869–876. DOI: 10.4236/jep.2013.48101
20. Влияние взвешенных частиц на здоровье человека: рекомендации в отношении политики для стран Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии [Электронный ресурс] // ВОЗ, Европейское региональное бюро. – 2013. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344855> (дата обращения: 19.06.2022).

*Оценка аэрогенного риска для здоровья населения, проживающего в регионе расположения Ульбинского металлургического завода / Е.Т. Токбергенов, А.Т. Досмухаметов, А.К. Аскаров, М.К. Амрин, Д.М. Аскаров, Ж.Б. Бейсенбинова // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 45–55. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.04*



Research article

## ASSESSMENT OF AEROGENIC RISKS FOR PEOPLE LIVING IN CLOSE PROXIMITY TO ULBA METALLURGICAL PLANT

**E.T. Tokbergenov<sup>1</sup>, A.T. Dosmukhametov<sup>2</sup>, K.A. Askarov<sup>1</sup>,  
M.K. Amrin<sup>3</sup>, D.M. Askarov<sup>2</sup>, Z.B. Beisenbinova<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>National Center of Public Health Care, 8 Auezova Str., Nur-Sultan, 010000, Kazakhstan

<sup>2</sup>Scientific and Practical Center for Sanitary and Epidemiological Expertise and Monitoring, 84 Auezova Str., Almaty, 050008, Kazakhstan

<sup>3</sup>Branch of RSE "Infrakos" in Almaty, 191 Abai Ave., Almaty, 050046, Kazakhstan

<sup>4</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, 94 Tole bi Str., Almaty, 050012, Kazakhstan

*In this study, our aim was to assess public health risks caused by ambient air pollution in close proximity to production facilities of "Ulba Metallurgical Plant" JSC (JSC "UMP") located in Ust-Kamenogorsk, Kazakhstan.*

*The study relied on the health risk assessment methodology under exposure to chemical environmental factors.*

*Our research objects were chemical pollution in ambient air in close proximity to production facilities of "Ulba Metallurgical Plant" JSC and its effects on public health.*

*We assessed public health risks caused by chemical pollution in ambient air in close proximity to production facilities of JSC "UMP". The assessment relied on data obtained at monitoring posts of RSE "Kazhydromet" between 2018 and 2021. We identified six carcinogens in the analyzed area that created unacceptable public health risks. High non-carcinogenic risks were typically caused by exposure to particulate matter (dust),  $PM_{2.5}$  and  $PM_{10}$ , sulfur dioxide and sulfuric acid.*

*Our assessment of non-accidental mortality risks caused by exposure to  $PM_{2.5}$  in ambient air established unacceptable relative risks (RR: 1.27–1.78), individual risks of non-accidental ( $1.5\text{--}2.1\cdot 10^{-3}$ ) and cardiopulmonary mortality (between  $8.3\cdot 10^{-4}$  and  $1.0\cdot 10^{-3}$ ).*

*Unfavorable meteorological factors and geographic location can promote high levels of ambient air pollution and created aerogenic health risks for people living in the analyzed industrial area.*

*The established risks require developing and implementing scheduled health-improving activities aimed at raising quality of the environment.*

**Keywords:** metallurgical plant, risk assessment, public health, ambient air, pollutants, hazard quotient, hazard index, Ust-Kamenogorsk.

### References

1. Sun Z., Zhu D. Exposure to outdoor air pollution and its human health outcomes: A scoping review. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 5, pp. e0216550. DOI: 10.1371/journal.pone.0216550
2. Parveen N., Siddiqui L., Sarif M.N., Islam M.S., Khanam N., Mohibul S. Industries in Delhi: Air pollution versus respiratory morbidities. *Process Safety and Environmental Protection*, 2021, vol. 152, pp. 495–512. DOI: 10.1016/j.psep.2021.06.027

© Tokbergenov E.T., Dosmukhametov A.T., Askarov K.A., Amrin M.K., Askarov D.M., Beisenbinova Z.B., 2022

**Ermek T. Tokbergenov** – Doctor of Medical Sciences, Director of the Department for Prevention of Non-Communicable Diseases (e-mail: azpp60@mail.ru; tel.: +7 (701) 870-50-01; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1115-8642>).

**Askhat T. Dosmukhametov** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department for International Cooperation, Education Management and Science (e-mail: zhanore\_2009@mail.ru; tel.: +7 (702) 312-43-27; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5592-1806>).

**Kuandyk A. Askarov** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Risk Factors Monitoring Department of the Department for Prevention of Non-Communicable Diseases (e-mail: kuandyk103@mail.ru; tel.: +7 (702) 431-75-20; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7716-5899>).

**Meiram K. Amrin** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Medical Programs (e-mail: amrin\_m@mail.ru; tel.: +7 (701) 887-75-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8528-5233>).

**Daulet M. Askarov** – master and doctoral student of Public Health Care, epidemiologist of the Department for International Cooperation, Education Management and Science (e-mail: askarovdauletmed@gmail.com; tel.: +7 (707) 476-96-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5975-0322>).

**Zhanat B. Beisenbinova** – lecturer at the Department of Epidemiology with the course of HIV infection (e-mail: beysenbinova.z@kaznmu.kz; tel.: +7 (747) 385-13-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-1504>).



3. Leuenberger A., Winkler M.S., Cambaco O., Cossa H., Kihwele F., Lyatuu I., Zabré H.R., Farnham A. [et al.]. Health impacts of industrial mining on surrounding communities: Local perspectives from three sub-Saharan African countries. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 6, pp. e0252433. DOI: 10.1371/journal.pone.0252433
4. Bowe B., Xie Y., Yan Y., Al-Aly Z. Burden of Cause-Specific Mortality associated with PM<sub>2.5</sub> Air Pollution in the United States. *JAMA Netw. Open.*, 2019, vol. 2, no. 11, pp. e1915834. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.15834
5. Di Q., Wang Y., Zanobetti A., Wang Y., Koutrakis P., Choirat C., Dominici F., Schwartz J.D. Air Pollution and Mortality in the Medicare population. *N. Engl. J. Med.*, 2017, vol. 376, no. 26, pp. 2513–2522. DOI: 10.1056/NEJMoa1702747
6. Stafoggia M., Oftedal B., Chen J., Rodopoulou S., Renzi M., Atkinson R.W., Bauwelinck M., Klompmaker J.O. [et al.]. Long-term exposure to low ambient air pollution concentrations and mortality among 28 million people: results from seven large European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet. Health*, 2022, vol. 6, no. 1, pp. e9–e18. DOI: 10.1016/S2542-5196(21)00277-1
7. Kasdagli M.-I., Katsouyanni K., de Hoogh K., Lagiou P., Samoli E. Investigating the association between long-term exposure to air pollution and greenness with mortality from neurological, cardio-metabolic and chronic obstructive pulmonary diseases in Greece. *Environmental Pollution*, 2022, vol. 292, pt B, pp. 118372. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.118372
8. Gupta S.K., Elumalai S.P. Dependence of urban air pollutants on morning/evening peak hours and seasons. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 2019, vol. 76, no. 4, pp. 572–590. DOI: 10.1007/s00244-019-00616-x
9. Bergmann S., Li B., Pilot E., Chen R., Wang B., Yang J. Effect modification of the short-term effects of air pollution on morbidity by season: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Total Environ.*, 2020, vol. 716, pp. 136985. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.136985
10. Kerimray A., Assanov D., Kenessov B., Karaca F. Trends and health impacts of major urban air pollutants in Kazakhstan. *J. Air Waste Manag. Assoc.*, 2020, vol. 70, no. 11, pp. 1148–1164. DOI: 10.1080/10962247.2020.1813837
11. Nazhmetdinova A., Sarmanbetova G., Magai A. The characteristics of pollution in the big industrial cities of Kazakhstan by the example of Almaty. *J. Environ. Health Sci. Eng.*, 2018, vol. 16, no. 1, pp. 81–88. DOI: 10.1007/s40201-018-0299-1
12. Kenesariyev U.I., Erzhanova A.E., Amrin M.K., Kenesary D.U., Dosmukhametov A.T., Baymukhamedov A.A. Hygienic evaluation and prediction of population morbidity in the region of the Karachaganak field. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 92, no. 5, pp. 83–86 (in Russian).
13. Brody M., Golub A. Improving air quality and health in Kazakhstan: monitoring, risk assessment and management. *Vestnik KazNMU*, 2014, vol. 1, no. 3, pp. 1–4. Available at: <https://kaznmu.edu.kz/press/wp-content/uploads/2012/01/%D0%92%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%BD%D0%B8%D0%BA-%D0%9A%D0%B0%D0%B7%D0%9D%D0%9C%D0%A3-%E2%84%96-31-%E2%80%932014.pdf> (June 19, 2022).
14. Zakharenkov V.V., Golikov R.A., Surzhikov D.V., Oleshchenko A.M., Kislytsyna V.V., Korsakova T.G. Risk assessment for the population health related to the emissions of large enterprises. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2016, no. 7, pp. 801–804 (in Russian).
15. Nurmadieva G.T., Zhetpisbaev B.A. Influence of the ecosystem on human health in the industrial developed regions of Kazakhstan. A literature review. *Nauka i Zdravookhranenie*, 2018, vol. 20, no. 4, pp. 107–132. DOI: 10.34689/SH.2018.20.4.008 (in Russian).
16. Aleshina N.Yu. On the issue of morbidity in the class of tumors in the industrialized region. *Medsitina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2019, no. 9, pp. 540–541. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-540-541 (in Russian).
17. Kenessary D., Kenessary A., Adilgireuly Z., Akzholova N., Erzhanova A., Dosmukhametov A., Syzdykov D., Masoud A.-R., Saliev T. Air Pollution in Kazakhstan and Its Health Risk Assessment. *Ann. Glob. Health*, 2019, vol. 85, no. 1, pp. 133. DOI: 10.5334/aogh.2535
18. Abisheva A.A., Belikhina T.I., Kazimov M.S., Zhunusova T., Manarbekov E.M. Multifactorial negative anthropogenic impact and the immune system in adults in Ust-Kamenogorsk. *Nauka i Zdravookhranenie*, 2021, vol. 23, no. 4, pp. 172–179. DOI: 10.34689/SH.2021.23.4.019 (in Russian).
19. Kenessariyev U.I., Golub A., Brody M., Dosmukhametov A.T., Amrin M.K., Erzhanova A.E., Kenessary D.U. Human Health Cost of Air Pollution in Kazakhstan. *Journal of Environmental Protection*, 2013, vol. 4, no. 8, pp. 869–876. DOI: 10.4236/jep.2013.48101
20. Health effects of particulate matter: policy implications for countries in Eastern Europe, Caucasus and central Asia. *WHO, Regional Office for Europe*, 2013. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344854> (June 19, 2022).

*Tokbergenov E.T., Dosmukhametov A.T., Askarov K.A., Amrin M.K., Askarov D.M., Beisenbinova Z.B. Assessment of aero-genic risks for people living in close proximity to Ulba metallurgical plant. Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 45–55. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.04.eng

Получена: 19.07.2022

Одобрена: 07.09.2022

Принята к публикации: 20.12.2022



Научная статья

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СКОРОСТИ ЭМИССИИ АММИАКА ВО ВНОВЬ ВЫСТРОЕННЫХ ЗДАНИЯХ

Н.О. Барнова<sup>1,4</sup>, А.В. Мельцер<sup>1</sup>, Ю.В. Дадали<sup>1,2</sup>, И.Ш. Якубова<sup>1</sup>, М.А. Андреева<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>2</sup>НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Россия, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, п. Кузьмоллово, ул. Заводская, 3/245

<sup>3</sup>Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области, Россия, 192102, г. Санкт-Петербург, Волковский пр., 77

<sup>4</sup>Филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области» во Всеволожском и Кировском районах, Россия, 192102, г. Санкт-Петербург, Волковский пр., 77

*С ростом объемов строительства жилых зданий на основе монолитного железобетона возникла проблема, связанная с загрязнением аммиаком воздуха внутри помещений. Отсутствие обоснованных профилактических мероприятий по минимизации эмиссии аммиака сдерживает ввод в эксплуатацию вновь построенных зданий и может являться причиной санитарно-эпидемиологического неблагополучия, выражающегося в ольфакторно-рефлекторном и раздражающем эффекте воздействия на здоровье населения.*

*Разработан научно обоснованный способ прогнозирования времени достижения допустимого уровня концентрации аммиака в воздухе загрязненных им вновь построенных помещений при его выделении из бетонных конструкций.*

*Оценку выделения аммиака выполняли на базе данных лабораторных исследований воздуха закрытых помещений г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Воздух закрытых помещений исследовался в четырех вновь построенных жилых зданиях (165 помещений, 57 протоколов испытаний, 893 пробы воздуха на содержание аммиака). Зависимости изменения концентрации аммиака от времени проветривания получены с применением регрессионного анализа (уравнение регрессии, метод наименьших квадратов). Для установления воспроизводимости результатов и возможности их сравнивать между собой проводили проверку однородности дисперсий с использованием критерия Фишера. Сравнение выборочных совокупностей проводили по критерию Стьюдента при нормальном распределении данных (критерий Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка). Критический уровень значимости при всех статистических сравнениях принимался равным 0,05.*

*Разработан способ прогнозирования времени достижения допустимого уровня концентрации аммиака, выделяющегося в ходе многосуточного процесса эмиссии из строительных материалов в воздух помещений вновь построенного здания, включающий многосуточные измерения концентрации ( $y$ , мг/м<sup>3</sup>) аммиака последовательно в каждом помещении вновь построенного здания в любые сутки измерений в течение времени  $t$ , построение графиков зависимостей усредненных значений концентрации ( $y_{ср}$ , мг/м<sup>3</sup>) аммиака от времени  $t$ , их математический анализ путем параметризации и статистический анализ полученных кинетических параметров.*

**Ключевые слова:** монолитные жилые дома, воздух замкнутых помещений, аммиак, эмиссия аммиака, математическое моделирование, строительные материалы, бетон.

© Барнова Н.О., Мельцер А.В., Дадали Ю.В., Якубова И.Ш., Андреева М.А., 2022

**Барнова Нелли Олеговна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры профилактической медицины и охраны здоровья, врач общей гигиены (e-mail: Nelli.Barnova@szgmu.ru; тел.: 8 (812) 303-50-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6852-3631>).

**Мельцер Александр Виталиевич** – доктор медицинских наук, профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и медико-профилактическому направлению, заведующий кафедрой профилактической медицины и охраны здоровья (e-mail: Aleksandr.Meltcer@szgmu.ru; тел.: 8 (812) 543-19-80; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4186-457X>).

**Дадали Юрий Владимирович** – кандидат химических наук, доцент кафедры профилактической медицины и охраны здоровья; старший научный сотрудник (e-mail: yudadali@yandex.ru; тел.: 8 (812) 543-17-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3022-7364>).

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

**Андреева Маргарита Алевтиновна** – заведующий лабораторией исследования факторов среды обитания (e-mail: lab.ifso-spb@mail.ru; тел.: 8 (812) 490-52-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0427-3319>).

Значительное увеличение объемов жилищного строительства на основе монолитного железобетона имело следствием возникновение проблемы загрязнения воздуха внутренних помещений аммиаком. Основная причина – наличие аммонийных соединений в сырьевых компонентах бетонных смесей. Данные вещества вносятся в бетон в составе химических модификаторов бетонной смеси и бетона (ускорители твердения и противоморозные добавки и пр.) или со вспомогательными компонентами при производстве цемента (интенсификаторы помола). Другими источниками могут быть отходы промышленности, применяемые в качестве минеральных наполнителей (золы, шлаки) [1–12].

Аммиак образуется в результате реакции гидролиза из аминов, амидов и аммонийных соединений.

Исследования выделения аммиака из бетона в воздух помещений выполнялись в разных странах, получены данные о довольно высоких концентрациях примеси. Так, в работе Z. Bai et al. (2006) указано, что концентрация аммиака в воздухе помещений вновь выстроенных зданий, при строительстве которых использовались противоморозные добавки на основе карбамида (мочевины), составляла от 2,30 до 5,85 мг/м<sup>3</sup> [8]. T. Lindgren (2010) описывает случай повышенного содержания аммиака в новом офисном здании в Пекине, при строительстве которого в цемент так же добавлялись противоморозные добавки [10].

Российские исследования свидетельствуют об аналогичных результатах. В работе Д. Фокина (2011) показано, что миграция аммиака в воздух из материалов стен нового жилого дома из монолитного железобетона формировала загрязнение воздуха помещения на уровне 2 мг/м<sup>3</sup> (50 ПДК<sub>сс</sub>). Автор обращает внимание на отсутствие влияния наличия мебели и отделки помещений на содержание аммиака в воздухе помещений [13].

В работе [4] приведены результаты инструментальных исследований воздуха закрытых помещений жилых и общественных зданий, выполненных в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в период с 2012 по 2018 г. Данные испытания были проведены как в плановом порядке, так и по заявкам застройщиков и / или обращению граждан. Превышение ПДК<sub>сс</sub> аммиака было обнаружено в 1147 пробах из 2839 (40,4 %). Зарегистрированные уровни превышали гигиенические нормативы (ПДК<sub>сс</sub>) до 163 раз. Только в 1,1 % измерений аммиак был зафиксирован ниже порога чувствительности применяемого химико-аналитического метода измерения.

Интенсивность миграции аммиака из бетона в воздух помещений, как, впрочем, и иных химических соединений, находится в зависимости от степени насыщенности помещения строительными ма-

териалами, от температуры и влажности воздуха [1, 3]. В исследованиях Z. Bai et al. (2006) показано, что повышение температуры воздуха увеличивает интенсивность выделения аммиака и скорость эмиссии. Кроме того, концентрация аммиака находится в прямой зависимости от кратности воздухообмена в помещении. По данным [8], более десяти лет необходимо для полного окончания эмиссии аммиака из бетона, содержащего присадки на основе карбамида. Однако период достижения уровня гигиенического норматива в воздухе помещений до настоящего времени не изучен.

Установлено, что аммиак в воздухе, даже в малых и средних концентрациях, обладает ольфакторно-рефлекторным и раздражающим действием. Высокие концентрации способны вызывать острое отравление. Актуальность проблемы обеспечения безопасности жилищ в условиях эмиссии аммиака из строительных материалов подтверждается поступлением в федеральные и региональные органы исполнительной власти значительного количества обращений граждан из жилых помещений и работников ряда общественных зданий [4, 7–19].

Несмотря на высокую актуальность проблемы, до настоящего времени не разработан способ научно обоснованного прогноза длительности достижения допустимых значений аммиака, выделяющегося из бетонных конструкций в воздух закрытых помещений, что сдерживает ввод вновь построенного жилья в эксплуатацию [4, 12–14, 16, 20–24].

**Цель исследования** – разработать научно обоснованный способ прогнозирования времени достижения допустимого уровня аммиака в воздухе помещений при его миграции из строительных материалов новых зданий, выстроенных с использованием монолитного железобетона.

**Материалы и методы.** Для построения и анализа зависимостей концентрации аммиака в воздухе от времени использовались материалы 57 протоколов лабораторных исследований воздуха закрытых помещений г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области, проведенных на базе ИЛЦ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге».

Исследования воздуха были связаны с обращениями граждан по поводу неприятных запахов, а также с осуществлением производственного контроля за вновь вводимым в эксплуатацию жильем. Всего было отобрано 893 пробы воздуха на содержание аммиака в 165 помещениях, проведено 285 исследований.

Отбор проб проводили с помощью электроаспираторов ОП-824 ТЦ в соответствии с ГОСТ Р 57256-2016<sup>1</sup>. Отбор проб включал три последовательных измерения концентрации аммиака в возду-

<sup>1</sup> ГОСТ Р 57256-2016. Воздух замкнутых помещений. Отбор проб при определении аммиака: утв. и введен в действие Приказом Ростехрегулирования от 10 ноября 2016 г. № 1664-ст [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200141431> (дата обращения: 22.05.2022).

хе спустя 8 ч после 15-минутного сквозного проветривания помещения при полностью открытых окнах, проводимого один раз в сутки, в течение 20 мин.

Измерения массовой концентрации аммиака проводили методом, основанным «на улавливании аммиака из воздуха раствором кислоты и его фотометрическом определении по индофенолу...»<sup>2</sup>.

Объектами исследования являлись четыре многоквартирных жилых здания (далее – объекты), в которых материалом несущих стен являлся монолит. Во всех объектах имелась естественная вентиляция, что обеспечивало возможность интенсивного проветривания помещений. Исследования воздуха на содержание аммиака в объектах № 1 и № 2 проводились перед вводом объектов в эксплуатацию, в объектах № 3 и № 4 – после ввода в эксплуатацию. Объекты различались по степени завершенности отделочных работ.

Объекты № 1 и № 2 характеризовались отсутствием отделки. Материалом пола и потолка являлись бетонные плиты, материалом стен – бетон и пенобетонные блоки. Помещения объектов № 3 и № 4 имели готовую внутреннюю отделку, в шести помещениях присутствовала мебель.

Отбор проб воздуха выполняли с учетом предварительного измерения параметров микроклимата, которые соответствовали установленным санитарно-эпидемиологическим требованиям. Таким образом устранялось влияние факторов внешней среды, способствующих миграции аммиака из бетонных конструкций.

С помощью пакета прикладных программ Statistica 10 методом наименьших квадратов (МНК) (нелинейной регрессии) по уравнению (1) проводили математическую обработку и параметризацию<sup>3</sup>, т.е. определение средних значений основных кинетических параметров  $A_{cp}$ ,  $B_{cp}$  и  $C_{cp}$  для всех зависимостей всех объектов:

$$y_{cp}(t) = A_{cp} \cdot \exp(-B_{cp} \cdot t) + C_{cp}, \quad (1)$$

где  $y_{cp}(t)$  – экспоненциальная зависимость уменьшения величины концентрации  $y_{cp}$  аммиака в воздухе жилых помещений от времени  $t$ ;

$A_{cp}$  – определяемый при обработке графика параметр среднего значения полного изменения концентрации  $y_{cp}$  аммиака за все исследуемое время  $t$ , мг/м<sup>3</sup>;

$B_{cp}$  – определяемый при обработке графика параметр среднего значения константы скорости

уменьшения концентрации  $y_{cp}$  аммиака в воздухе помещений и связанный с природой процесса миграции, выделения аммиака из бетонного материала и природой самого материала, сут<sup>-1</sup>;

$C_{cp}$  – определяемый при обработке графика параметр среднего значения минимальной остаточной концентрации аммиака в воздухе в конце экспериментального периода, мг/м<sup>3</sup>.

Формула (1) устанавливает экспоненциальную зависимость уменьшения величины концентрации  $y_{cp}$  аммиака в воздухе жилых помещений от времени  $t$ , т.е. описывает процесс эмиссии аммиака из стройматериалов во времени. Уравнение (1) с рассчитанными методом МНК численными средними значениями основных параметров  $A_{cp}$ ,  $B_{cp}$  и  $C_{cp}$  выражает параметризованную аппроксимационную кривую, которая наилучшим образом проходит через все экспериментальные точки графика.

Расчет расширенной неопределенности (погрешности)  $U(T)$  величины  $T$  (в сутках) для объекта проводили по формуле (2) при  $p < 0,05$ :

$$U(T) = \frac{\sigma_T}{\sqrt{3 \cdot n}} \cdot t_{p=0,95; f=n-1}, \quad (2)$$

где стандартное отклонение  $\sigma_T$  вычисляли по формуле суммирования стандартных неопределенностей с учетом трех вкладов стандартных отклонений  $\sigma_A$ ,  $\sigma_B$  и  $\sigma_C$  всех трех рассчитанных при обработке кинетических параметров  $A_{cp}$ ,  $B_{cp}$  и  $C_{cp}$ , от которых зависела сама величина  $T$ :

$$\sigma_T = \frac{1}{B_{cp}} \cdot$$

$$\cdot \sqrt{\left(\frac{\sigma_B}{B_{cp}}\right)^2 \cdot \left(\ln \left| \frac{C^* - C_{cp}}{A_{cp}} \right| \right)^2 + \left(\frac{\sigma_{C_{cp}}}{C^* - C_{cp}}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_A}{A_{cp}}\right)^2}, \quad (3)$$

где  $C^*$  – выбираемое нормативное значение уровня концентрации, например равное ПДК<sub>сс</sub>, пересечение с которой убывающей экстраполируемой кривой происходит в момент времени  $T$ .

**Результаты и их обсуждение.** В помещениях всех исследуемых объектов средние значения начальной концентрации  $C_0$  (мг/м<sup>3</sup>) аммиака в воздухе значительно превышали его допустимый уровень ПДК<sub>сс</sub>, т.е. соотношение  $C_0 / \text{ПДК}_{сс}$  для разных помещений находилось в интервале от 3,55 до 30,40.

<sup>2</sup> РД 52.04.186-89. Руководство по контролю загрязнения атмосферы: утв. Заместителем председателя Госкомгидромета СССР 01.06.1989, Главным государственным санитарным врачом СССР 16.05.1989 (ред. от 11.02.2016, с изм. от 03.07.2020) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200036406> (дата обращения: 22.05.2022).

<sup>3</sup> Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA: уч. пособие. – М.: Горячая линия – Телеком, 2013. – 288 с.; Лесс В.Р., Экхардт С., Кеттнер М. Практическое руководство для лабораторий. Специальные методы / пер. с нем.; под ред. И.Г. Зенкевича, Н.А. Шурдубы, И.В. Болдырева. – СПб.: Профессия, 2011. – 472 с.; Дёрффель К. Статистика в аналитической химии / пер. с нем. Л.Н. Петровой; под ред. Ю.П. Адлера. – М.: Мир, 1994. – 268 с.; Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.; Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВМедА, 2011. – 318 с.

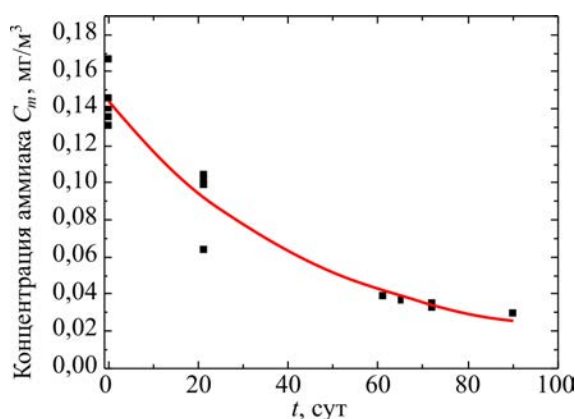


Рис. График зависимости концентрации аммиака в воздухе жилых помещений объекта № 1 от времени (условия всех измерений идентичны)

По измеренным значениям концентрации аммиака в воздухе помещений для всех объектов № 1–4 в ходе многосуточного исследования наблюдалась монотонно убывающая зависимость концентрации аммиака от времени, выражаемая нисходящей кривой на графике.

На рисунке в качестве примера приведен характерный вид кривой зависимости концентрации аммиака  $u_{cp}$  в воздухе от времени  $t$  для объекта № 1 (каждая точка – среднее из 3 или 6 значений концентрации аммиака  $u$  в воздухе каждого помещения).

Для объекта № 1, а также для всех исследуемых объектов построенные графические зависимости средних значений величины  $u_{cp}$  концентрации аммиака ( $мг/м^3$ ) от времени  $t$  эмиссии имеют вид экспоненциальных кривых, асимптотически стремящихся к средней минимальной концентрации  $C_{cp}$ . Все зависимости удовлетворительно отвечают уравнению (1). Таким образом, проведенный анализ позволил в дальнейшем принять экспоненциальную закономерность уменьшения величины  $u_{cp}$  концентрации аммиака в воздухе жилых помещений от времени  $t$  в качестве физического закона эмиссии аммиака из стройматериалов, математически выраженного уравнением (1), и в дальнейшем применять его для обработки и параметризации всех экспериментально полученных точек графических зависимостей.

Вычисленные средние значения основных кинетических параметров  $A_{cp}$ ,  $B_{cp}$  и  $C_{cp}$  для всех зависимо-

стей изучаемых объектов и значения их неопределенностей (погрешностей) приведены в таблице.

В ходе изменения величины концентрации аммиака  $u_{cp}$  в воздухе в некоторый момент времени  $t$ , равный  $T$ , может быть достигнут любой интересующий уровень допустимой концентрации  $C^*$  аммиака в воздухе, в том числе и установленный предельно допустимый для аммиака уровень  $C^* = ПДК$ , равный  $0,04 мг/м^3$ . По значениям кинетических параметров  $A_{cp}$ ,  $B_{cp}$  и  $C_{cp}$  уравнения (1) аппроксимированных кривых можно судить о времени  $T$  выхода кинетических кривых на любой допустимый уровень концентрации  $C^*$  аммиака, в частности на уровень  $ПДК = 0,04 мг/м^3$ .

Величину  $T$  выхода кинетических кривых на уровень  $ПДК = 0,04 мг/м^3$  для каждого объекта определяли по уравнению (4), используя численные значения параметров  $A_{cp}$ ,  $B_{cp}$  и  $C_{cp}$  уравнения (1) экспериментальных зависимостей, полученных на каждом из объектов:

$$T = -\frac{1}{B_{cp}} \cdot \ln \left| \frac{C^* - C_{cp}}{A_{cp}} \right|, \quad (4)$$

где  $T$  – прогнозируемое время достижения допустимого уровня концентрации  $C^*$  аммиака, выделяющегося из строительных материалов в воздух помещений вновь построенного здания, начиная с первого дня измерений концентрации аммиака, сут;

$B_{cp}$  – определяемый при обработке графика параметр среднего значения константы скорости уменьшения концентрации  $u_{cp}$  аммиака в воздухе помещений и связанный с природой процесса эмиссии аммиака из бетонного материала и природой самого материала,  $сут^{-1}$ ;

$C^*$  – установленное значение уровня допустимой концентрации аммиака,  $мг/м^3$ , например  $ПДК$ ;

$C_{cp}$  – определяемый при обработке графика параметр среднего значения минимальной остаточной концентрации аммиака в воздухе в конце экспериментального периода,  $мг/м^3$ ;

$A_{cp}$  – определяемый при обработке графика параметр среднего значения полного изменения концентрации  $u_{cp}$  аммиака за все исследуемое время  $t$ ,  $мг/м^3$ .

Значения времени достижения допустимого уровня концентрации аммиака по объектам № 1–4

Исследуемый объект	Средняя начальная концентрация, $(A + C)^*$ , $мг/м^3$	Отношение средней начальной концентрации к значению $ПДК_{cc}$	Полное изменение концентрации $A^*$ , $мг/м^3$	Наблюдаемая константа скорости изменения $B^*$ , $сут^{-1}$	Остаточная концентрация $C_{cp} \pm \Delta C^*$ , $мг/м^3$	Время достижения уровня $ПДК_{cc}$ $T^*$ , сут
1	$0,144 \pm 0,023$	3,6	$0,138 \pm 0,02$	$0,02209 \pm 0,00742$	$0,0065 \pm 0,0121$	$64 \pm 11,2$
2	$0,145 \pm 0,01$	3,55	$0,122 \pm 0,008$	$0,02419 \pm 0,00483$	$0,0228 \pm 0,00513$	$81,2 \pm 8,7$
3	$0,163 \pm 0,01$	3,98	$0,145 \pm 0,005$	$0,01947 \pm 0,00891$	$0,01784 \pm 0,0084$	$96,4 \pm 28,6$
4	$1,24 \pm 0,141$	30,4	$1,215 \pm 0,134$	$0,01736 \pm 0,00463$	$0,02475 \pm 0,0451$	$252,2 \pm 88,3$

Величину  $T$  для каждого объекта определяли по уравнению (4) следующим образом:

1) объект № 1:

$$T = -\frac{1}{0,02209} \ln \left| \frac{0,04 - 0,00653}{0,13759} \right| = 64 \text{ сут};$$

2) объект № 2:

$$T = -\frac{1}{0,02419} \ln \left| \frac{0,04 - 0,02281}{0,12251} \right| = 81,2 \text{ сут};$$

3) объект № 3:

$$T = -\frac{1}{0,01947} \ln \left| \frac{0,04 - 0,01784}{0,14479} \right| = 96,4 \text{ сут};$$

4) объект № 4:

$$T = -\frac{1}{0,01736} \ln \left| \frac{0,04 - 0,02475}{1,215} \right| = 252,2 \text{ сут}.$$

Полученные по (4) значения  $T$  и их погрешности (по формуле (2)) для всех исследуемых объектов представлены в таблице.

Установлено, что при одинаковых стартовых условиях (средние значения начальной концентрации аммиака в воздухе примерно одинаковы и не превышают уровня 4 ПДК<sub>сс</sub>) период до 125 сут (по верхней доверительной границе) обеспечивает снижение концентрации аммиака до уровня ниже ПДК<sub>сс</sub> в помещениях без отделки (объекты № 1 и № 2), а также в различных помещениях с отделкой и мебелью (объект № 3).

Большие значения периода  $T$  выхода на уровень ПДК<sub>сс</sub> (8–11 месяцев) на объекте № 4 связаны с изначально существенно большими значениями начальной концентрации ( $A + C$ ) аммиака (более

30 ПДК<sub>сс</sub>), по сравнению с начальными концентрациями на объектах № 1–3.

По материалам исследования получен патент РФ на изобретение № 2760762 «Способ прогнозирования времени достижения допустимого уровня концентрации аммиака, выделяющегося в ходе многосуточного процесса эмиссии из строительных материалов в воздух помещений вновь выстроенного здания»<sup>4</sup>.

**Выводы.** Таким образом, установлено, что эмиссия аммиака из стройматериалов в воздух помещений вновь выстроенных зданий, связанная с временем проветривания, описывается экспоненциальным уравнением. Предложенный способ прогнозирования уменьшения концентрации аммиака в новых помещениях разработан математически и статистически обоснован, что позволяет применять его для обработки всех экспериментально полученных зависимостей для оценки процесса эмиссии аммиака из стройматериалов в воздух помещений.

Полученные количественные кинетические параметры уравнения аппроксимируемых кривых позволяют выполнять расчет скорости эмиссии аммиака и периода времени достижения допустимого уровня безопасности (ПДК).

Предложенный способ прогнозирования времени достижения допустимой концентрации аммиака дает возможность организовать эффективный контроль воздуха помещений и сроки начала эксплуатации жилых и общественных зданий с учетом их безвредности для здоровья граждан.

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

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

### Список литературы

1. Зарицкая Е.В., Сладкова Ю.Н., Смирнов В.В. Воздух помещений: актуальные проблемы, влияние на здоровье, меры профилактики // Санитарный врач. – 2018. – № 4. – С. 49–54.
2. К вопросу о гигиенических требованиях к качеству воздуха закрытых помещений на объектах жилищного строительства на стадии ввода в эксплуатацию / В.Е. Крийт, Ю.Н. Сладкова, Е.А. Бадаева, В.В. Смирнов, Е.В. Зарицкая // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 6. – С. 608–612. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-6-608-612
3. Об обосновании предложений по изменениям и дополнениям санитарно-эпидемиологических требований к условиям проживания в жилых зданиях и помещениях / С.А. Горбанёв, Н.А. Мозжухина, Г.Б. Еремин, С.Н. Носков, А.О. Карелин, Д.С. Выучейская, О.И. Копытенкова, Е.А. Бадаева // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 7. – С. 707–712. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-707-712
4. Оценка потенциального риска здоровью населения от воздействия вредных веществ, содержащихся в воздухе закрытых помещений / Н.О. Барнова, А.В. Мельцер, А.В. Киселев, И.Ш. Якубова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2020. – Т. 74, № 1. – С. 34–41.
5. Пухаренко Ю.В., Шиманов В.Н. Вредные примеси в бетонах // Наука и инновации в современном строительстве – 2012: Международный конгресс. – СПб: СПбГАСУ, 2012. – С. 21–23.
6. Сивков С.П. Эмиссия аммиака из цементных бетонов // Технологии бетона. – 2012. – Т. 70–71, № 5–6. – С. 15–17.
7. Шиманов В.Н. Проблема эмиссии аммиака из бетонных конструкций [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – URL: <http://www.science-education.ru/105-7025> (дата обращения: 15.05.2022).

<sup>4</sup> Пат. РФ RU 2760762. Способ прогнозирования времени достижения допустимого уровня концентрации аммиака, выделяющегося в ходе многосуточного процесса эмиссии из строительных материалов в воздух помещений вновь выстроенного здания: патент на изобретение / Ю.В. Дадали, А.В. Мельцер, Н.О. Барнова, И.Ш. Якубова, М.А. Андреева, дата опубликования: 30.11.2021. – М., 12 с.

8. Emission of ammonia from indoor concrete wall and assessment of human exposure / Z. Bai, Y. Dong, Z. Wang, T. Zhu // *Environ. Int.* – 2006. – Vol. 32, № 3. – P. 303–311. DOI: 10.1016/j.envint.2005.06.002
9. Jang H., So H., So S. Emission characteristic of ammonia in cement mortars using different sand from area of production // *Environ. Eng. Res.* – 2016. – Vol. 21, № 3. – P. 241–246. DOI: 10.4491/eer.2015.136
10. Lindgren T. A case of indoor air pollution of ammonia emitted from concrete in a newly built office in Beijing // *Building and Environment.* – 2010. – Vol. 45, № 3. – P. 596–600. DOI: 10.1016/j.buildenv.2009.07.014
11. Reference values for indoor air pollutant concentrations in new, residential buildings in Finland / H. Jarnstrom, K. Saarela, P. Kalliokoski, A.-L. Pasanen // *Atmospheric Environment.* – 2006. – Vol. 40, № 37. – P. 7178–7191. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2006.06.021
12. Reference values for structure emissions measured on site in new residential buildings in Finland / H. Jarnstrom, K. Saarela, P. Kalliokoski, A.-L. Pasanen // *Atmospheric Environment.* – 2007. – Vol. 41, № 11. – P. 2290–2302. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2006.11.033
13. Фокин Д.С. Проблема повышенного содержания аммиака в воздухе жилых помещений // *Здоровье населения и среда обитания* – ЗНКО. – 2013. – Т. 249, № 12. – С. 33–34.
14. Акимов А.Г., Халимов Ю.Ш., Шилов В.В. Острые производственные отравления хлором и аммиаком: клиника, диагностика, лечение. Современные представления // *Экология человека.* – 2012. – № 6. – С. 25–36.
15. Вовк А.И. Добавки на основе отечественных поликарбоксилатов // *Строительные материалы, оборудование, технологии XXI века.* – 2012. – № 9. – С. 31–33.
16. Выявление источников выбросов загрязняющих веществ, вызывающих жалобы населения на неприятные запахи / А.О. Карелин, А.Ю. Ломтев, К.Б. Фридман, Г.Б. Еремин, А.В. Панькин // *Гигиена и санитария.* – 2019. – Т. 98, № 6. – С. 601–607. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-6-601-607
17. Методика и практика оценки состояния объектов окружающей среды урбанизированных территорий при обеспечении экологической безопасности гостей и участников массовых спортивных мероприятий / А.А. Кокоулина, И.В. Май, С.В. Клейн, С.А. Вековщина // *Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Прикладная экология. Урбанистика.* – 2019. – Т. 33, № 1. – С. 64–78. DOI: 10.15593/2409-5125/2019.01.05
18. Применение принципов доказательности при оценке причинной связи нарушений здоровья населения с воздействием вредных химических веществ в окружающей среде / С.А. Горбанев, В.П. Чащин, К.Б. Фридман, А.Б. Гудков // *Экология человека.* – 2017. – № 11. – С. 10–17. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-11-10-17
19. Сладкова Ю.Н., Смирнов В.В., Зарицкая Е.В. К вопросу о гигиеническом нормировании микроклимата и качестве воздуха в офисных помещениях // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2018. – № 5. – С. 35–39. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-5-35-39
20. Комплексная оценка эффективности митигации вреда здоровью на основе теории нечетких множеств при планировании воздухоохраных мероприятий / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, И.В. Май, В.Б. Алексеев, П.В. Трусков, Е.В. Хрущева, А.А. Савочкина // *Анализ риска здоровью.* – 2020. – № 1. – С. 25–37. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.03
21. Май И.В., Никифорова Н.В. Методические подходы к оптимизации лабораторного контроля безопасности продукции в рамках риск-ориентированной модели надзора // *Гигиена и санитария.* – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 205–213. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-205-213
22. Новацкий В.Е., Сладкова Ю.Н., Зарицкая Е.В. Отбор проб для оценки качества воздуха закрытых помещений общественных зданий // *Российская гигиена – развивая традиции, устремляемся в будущее: материалы XII Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей.* – М., 2017. – Т. 2. – С. 728–730.
23. Совершенствование подходов к оценке воздействия антропогенного загрязнения атмосферного воздуха на население в целях управления рисками для здоровья / А.О. Карелин, А.Ю. Ломтев, М.В. Волкодаева, Г.Б. Еремин // *Гигиена и санитария.* – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 82–86. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-82-86
24. Kozielska B., Brągoszewska E., Kaleta D. Investigation of indoor air quality in offices and residential homes in an urban area of Poland // *Air quality, atmosphere and health.* – 2019. – Vol. 13. – P. 131–141.

*Математическое моделирование скорости эмиссии аммиака во вновь построенных зданиях / Н.О. Барнова, А.В. Мельцер, Ю.В. Дадали, И.Ш. Якубова, М.А. Андреева // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 56–63. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.05*





Research article

## MATHEMATICAL MODELING OF AMMONIA EMISSION RATE IN NEWLY CONSTRUCTED BUILDINGS

N.O. Barnova<sup>1,4</sup>, A.V. Meltser<sup>1</sup>, Y.V. Dadali<sup>1,2</sup>, I.S. Iakubova<sup>1</sup>, M.A. Andreeva<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya Str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

<sup>2</sup>RMC "HOME OF PHARMACY", 3-245 Zavodskaya Str., Vsevolzhsk district, Leningrad region, Kuzmolovo, 188663, Russian Federation

<sup>3</sup>Hygiene and Epidemiology Center of Saint-Petersburg and Leningrad region, 77 Volkovsky Ave., Saint-Petersburg, 192102, Russian Federation

<sup>4</sup>Branch of the Hygiene and Epidemiology Center of Saint-Petersburg and Leningrad region in Vsevolzhskii and Kirovskii districts, 77 Volkovsky Ave., Saint-Petersburg, 192102, Russian Federation

*A rapid growth in monolithic residential construction over recent decades has created a problem associated with ammonia contamination inside newly constructed buildings. Absence of substantiated preventive actions aimed at minimizing ammonia emissions hinders commissioning of new residential buildings and may create an unfavorable sanitary-epidemiological situation with obvious olfactory-reflex and irritating effects on public health.*

*The aim of this study was to develop a scientifically grounded method to predict when ammonia concentrations emitted from concrete constructions would reach their permissible levels in air inside contaminated premises in newly constructed buildings.*

*Ammonia emissions were estimated based on data of laboratory tests that involved analyzing indoor air samples taken in Saint Petersburg and the Leningrad region. Indoor air was analyzed in 4 newly constructed residential buildings (165 premises, 57 test protocols, 893 air samples tested to identify ammonia in them). Relationships between changes in ammonia concentrations and ventilation time were obtained by using regression analysis (regression equation, least square method). To establish reproducibility of the results and a possibility to compare them, we tested variances for homogeneity by using Fisher criterion. Sampled populations were compared with Student's t-test in case the data fitted to a normal distribution (Kolmogorov – Smirnov test, Shapiro – Wilks test). Critical significance was taken at 0.05 in all the statistical comparisons.*

*We have developed a method for predicting when ammonia concentrations that occurred in indoor air inside newly constructed buildings due to multi-day emissions from building materials would reach their permissible levels. The method involves multi-day measurements ( $y$ , mg/m<sup>3</sup>) of ammonia concentrations sequentially in each premise inside a newly constructed building on any day of measurements during the time period  $t$ ; building up relationships between averaged ammonia concentrations ( $y_{av}$ , mg/m<sup>3</sup>) and a time moment  $t$ ; mathematical analysis of the obtained relationships by parameterization and statistical analysis of the obtained kinetic parameters.*

**Keywords:** monolithic residential buildings, indoor air, ammonia, ammonia emission, mathematical modeling, building materials, concrete.

© Barnova N.O., Meltser A.V., Dadali Y.V., Iakubova I.S., Andreeva M.A., 2022

**Nelli O. Barnova** – Candidate of Medical Sciences, Assistant of Preventive Medicine and Health Protection Department; common hygiene doctor (e-mail: nelli.barnova@szgmu.ru; tel.: +7 (812) 303-50-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6852-3631>).

**Alexander V. Meltser** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector responsible for Regional Public Healthcare Development and Medical Prevention, Head of the Department for Preventive Medicine and Health Protection (e-mail: Aleksandr.Meltser@szgmu.ru; tel.: +7 (812) 303-50-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4186-457X>).

**Yurii V. Dadali** – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of Preventive Medicine and Health Protection Department; Senior Researcher (e-mail: yudadali@yandex.ru; tel.: +7 (812) 543-17-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3022-7364>).

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

**Margarita A. Andreeva** – Head of the Laboratory for Research of Habitat Factors (e-mail: lab.ifso-spb@mail.ru; tel.: +7 (812) 490-52-62; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0427-3319>).

# References

1. Zaretskaya E.V., Sladkova Yu.N., Smirnov V.V. Indoor air: actual problems, health effects, preventive measures. *Sanitarnyi vrach*, 2018, no. 4, pp. 49–54 (in Russian).
2. Kriyt V.E., Sladkova Yu.N., Badaeva E.A., Smirnov V.V., Zaritskaya E.V. On the issue of hygienic requirements for air quality of enclosed spaces at housing construction projects at the stage of commissioning. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 6, pp. 608–612. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-6-608-612 (in Russian).
3. Gorbanev S.A., Mozhukhina N.A., Yeremin G.B., Noskov S.N., Karelin A.O., Vyucheykaya D.S., Kopytenkova O.I., Badaeva E.A. On proposals for alterations and additions to sanitary-epidemiological requirements to living conditions in residential buildings and premises. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 7, pp. 707–712. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-707-712 (in Russian).
4. Barnova N.O., Meltser A.V., Kiselev A.V., Iakubova I.Sh. Assessment of potential health risk of due to hazardous substances in the indoor air. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2020, vol. 74, no. 1, pp. 34–41 (in Russian).
5. Pukharensko Yu.V., Shimanov V.N. Vrednye primesi v betonakh [Harmful impurities in concrete]. *Nauka i innovatsii v sovremennom stroitel'stve – 2012: Mezhdunarodnyi kongress*. St. Petersburg, SPbGASU Publ., 2012, pp. 21–23 (in Russian).
6. Sivkov S.P. Emissions of ammonia from cement concrete. *Tekhnologii betona*, 2012, vol. 70–71, no. 5–6, pp. 15–17 (in Russian).
7. Shimanov V.N. The problem of emissions of ammonia from concrete. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2012, no. 5, pp. 105. Available at: <http://www.science-education.ru/105-7025> (15.05.2022) (in Russian).
8. Bai Z., Dong Y., Wang Z., Zhu T. Emission of ammonia from indoor concrete wall and assessment of human exposure. *Environ. Int.*, 2006, vol. 32, no. 3, pp. 303–311. DOI: 10.1016/j.envint.2005.06.002
9. Jang H., So H., So S. Emission characteristic of ammonia in cement mortars using different sand from area of production. *Environ. Eng. Res.*, 2016, vol. 21, no. 3, pp. 241–246. DOI: 10.4491/eer.2015.136
10. Lindgren T. A case of indoor air pollution of ammonia emitted from concrete in a newly built office in Beijing. *Building and Environment*, 2010, vol. 45, no. 3, pp. 596–600. DOI: 10.1016/j.buildenv.2009.07.014
11. Jarnstrom H., Saarela K., Kalliokoski P., Pasanen A.-L. Reference values for indoor air pollutant concentrations in new, residential buildings in Finland. *Atmospheric Environment*, 2006, vol. 40, no. 37, pp. 7178–7191. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2006.06.021
12. Jarnstrom H., Saarela K., Kalliokoski P., Pasanen A.-L. Reference values for structure emissions measured on site in new residential buildings in Finland. *Atmospheric Environment*, 2007, vol. 41, no. 11, pp. 2290–2302. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2006.11.033
13. Fokin D.S. The problem of increased ammonia concentration in the indoor air. *ZNiSO*, 2013, vol. 249, no. 12, pp. 33–34 (in Russian).
14. Akimov A.G., Khalimov Yu.Sh., Shilov V.V. Acute occupational intoxications by chlorine and ammonia: clinical picture, diagnostics and treatment. Current conceptions. *Ekologiya cheloveka*, 2012, no. 6, pp. 25–36 (in Russian).
15. Vovk A.I. Additives based on domestic polycarboxylates. *Stroitel'nye materialy, oborudovanie, tekhnologii XXI veka*, 2012, no. 9, pp. 31–33 (in Russian).
16. Karelin A.O., Lomtev A.Yu., Friedman K.B., Yeremin G.B., Pankin A.V. Identification of emission sources of pollutants causing complaints of unpleasant odours. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 6, pp. 601–607. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-6-601-607 (in Russian).
17. Kokoulina A., May I., Kleyn S., Vekovshina S. Methods and practice of evaluating the condition of environmental objects of urbanized territories when ensuring environmental safety of guests and participants of mass sports events. *Vestnik Permskogo natsional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta. Prikladnaya ekologiya. Urbanistika*, 2019, vol. 33, no. 1, pp. 64–78. DOI: 10.15593/2409-5125/2019.01.05 (in Russian).
18. Gorbanev S.A., Chashchin V.P., Fridman K.B., Gudkov A.B. Operation of evidence-based principles in assessment of causal link between health condition and environmental hazardous substance exposure. *Ekologiya cheloveka*, 2017, no. 11, pp. 10–17. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-11-10-17 (in Russian).
19. Sladkova Yu.N., Smirnov V.V., Zaritskaya E.V. On hygienic regulation of microclimate and air quality in office rooms. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2018, no. 5, pp. 35–39. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-5-35-39 (in Russian).
20. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., May I.V., Alekseev V.B., Trusov P.V., Khrushcheva E.V., Savochkina A.A. Efficiency of health risk mitigation: complex assessment based on fuzzy sets theory and applied in planning activities aimed at ambient air protection. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 1, pp. 25–37. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.03.eng
21. May I.V., Nikiforova N.V. Methodological approaches to optimization of the laboratory control over product safety within risk-based surveillance framework. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 2, pp. 205–213. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-2-205-213 (in Russian).
22. Novatskii V.E., Sladkova Yu.N., Zaritskaya E.V. Otbor prob dlya otsenki kachestva vozdukh zakrytykh pomeshchenii obshchestvennykh zdaniy [Sampling to assess the air quality inside enclosed public buildings]. *Rossiiskaya gigiena – razvivaya traditsii, ustremlyayemya v budushchee: materialy XII Vserossiiskogo s"ezda gigienistov i sanitarnykh vrachei*. Moscow, 2017, vol. 2, pp. 728–730 (in Russian).
23. Karelin A.O., Lomtev A.Yu., Volkodava M.V., Yeremin G.B. The improvement of approaches to the assessment of effects of the anthropogenic air pollution on the population in order to management the risk for health. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. 82–86. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-82-86 (in Russian).
24. Kozielska B., Brągoszewska E., Kaleta D. Investigation of indoor air quality in offices and residential homes in an urban area of Poland. *Air quality, atmosphere and health*, 2019, vol. 13, pp. 131–141.

Barnova N.O., Meltser A.V., Dadali Y.V., Iakubova I.S., Andreeva M.A. Mathematical modeling of ammonia emission rate in newly constructed buildings. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 56–63. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.05.eng

Получена: 16.06.2022

Одобрена: 22.11.2022

Принята к публикации: 18.12.2022



Научная статья

## РЕЖИМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ УСТРОЙСТВ ОБУЧАЮЩИМИСЯ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ СРЕДСТВАМИ ГИГИЕНИЧЕСКОГО ВОСПИТАНИЯ

**О.Ю. Милушкина, Н.А. Скоблина, Ю.П. Пивоваров, С.В. Маркелова, Э. Меттини, О.В. Ивлева, А.А. Татаринчик**

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

*Отрицательное воздействие электронных устройств, в том числе и мобильных (смартфон, планшет), на организм детей, подростков и молодежи отмечено во многих научных исследованиях. Однако эта проблема имеет много аспектов и не все они изучены в достаточной мере.*

*Дана гигиеническая оценка режиму использования мобильных электронных устройств обучающимися и обобщены возможности его коррекции средствами гигиенического воспитания.*

*Были получены данные об использовании мобильных электронных устройств в учебной и досуговой деятельности 1218 школьниками и студентами, и дана характеристика их режима труда и отдыха при работе с мобильными электронными устройствами. Врачом-офтальмологом были осмотрены 943 школьника и студента. Далее на базе кафедры гигиены РНИМУ им. Н.И. Пирогова в программу профессиональной подготовки студентов-медиков были интегрированы вопросы гигиенического воспитания с акцентом на формирование безопасного режима использования мобильных электронных устройств.*

*У обучающихся, соблюдающих режим труда и отдыха при работе с мобильными электронными устройствами, достоверно реже ( $p \leq 0,05$ ) встречались жалобы на нарушение здоровья. Установлена статистически значимая величина относительного риска для остроты зрения обучающихся от несоблюдения ими безопасного режима использования мобильных электронных устройств, которая составила  $RR = 3,07$  (95 %,  $DI = 1,88-5,03$ ).*

*В конце периода гигиенического воспитания студентов-медиков по вопросам формирования безопасного режима использования мобильных электронных устройств у них отмечено достоверное ( $p \leq 0,05$ ) улучшение остроты зрения за счет снижения таких состояний, как привычно-избыточное напряжение аккомодации, предмиопии.*

*Режим труда и отдыха при использовании мобильных электронных устройств детьми, подростками и молодежью является управляемым фактором риска нарушения здоровья подрастающего поколения. Показана эффективность применения средств гигиенического воспитания для коррекции режима использования мобильных электронных устройств у обучающихся.*

**Ключевые слова:** школьники, студенты, острота зрения, мобильные электронные устройства, режим труда и отдыха, гигиеническое воспитание.

© Милушкина О.Ю., Скоблина Н.А., Пивоваров Ю.П., Маркелова С.В., Меттини Э., Ивлева О.В., Татаринчик А.А., 2022

**Милушкина Ольга Юрьевна** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гигиены педиатрического факультета (e-mail: milushkina\_o@rsmu.ru; тел.: 8 (495) 434-44-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6534-7951>).

**Скоблина Наталья Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гигиены педиатрического факультета (e-mail: skoblina\_dom@mail.ru; тел.: 8 (495) 434-44-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7348-9984>).

**Пивоваров Юрий Петрович** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, почетный профессор кафедры гигиены педиатрического факультета (e-mail: milushkina\_o@rsmu.ru; тел.: 8 (495) 434-44-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4524-6947>).

**Маркелова Светлана Валерьевна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры гигиены педиатрического факультета (e-mail: markelova.sve@yandex.ru; тел.: 8 (495) 434-44-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0584-2322>).

**Меттини Эмилиано** – кандидат педагогических наук, заведующий кафедрой гуманитарных наук международно-го факультета (e-mail: emiliano@inbox.ru; тел.: 8 (495) 434-44-83; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3051-9730>).

**Ивлева Ольга Владимировна** – аспирант кафедры гигиены педиатрического факультета (e-mail: cool.ievl@yandex.ru; тел.: 8 (495) 434-44-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9264-4916>).

**Татаринчик Андрей Александрович** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гигиены педиатрического факультета (e-mail: this.charming.man@mail.ru; тел.: 8 (495) 434-44-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9254-2880>).

Сохранение и укрепление здоровья детского населения является приоритетным направлением развития системы здравоохранения и образования в Российской Федерации. Правительством Российской Федерации 26 июля 2017 г. был утвержден Паспорт приоритетного проекта «Формирование здорового образа жизни», основной целью которого является увеличение к концу 2025 г. до 60,0 % доли граждан, приверженных здоровому образу жизни, и предусмотрено гигиеническое воспитание различных групп населения и тиражирование лучших практик его проведения.

Начало XXI в. ознаменовалось бурным развитием цифровой среды. В докладе ЮНИСЕФ «Положение детей в мире, 2017 год: дети в цифровом мире», опубликованном через 10 лет после выхода первого айфона, было показано, что возраст начала использования Интернета постоянно снижается и все больше 3–5-летних детей в странах Европы становятся его пользователями, что предполагает использование мобильных электронных устройств (МЭУ) [1].

В 2015 г. Правительством Российской Федерации была принята Концепция информационной безопасности детей (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 2 декабря 2015 г. № 2471-р), в которой указывается, что стратегической целью государственной политики в области информационной безопасности детей является обеспечение гармоничного развития молодого поколения при условии минимизации всех негативных факторов, связанных с формированием цифровой среды<sup>1</sup>.

Современная цифровая среда оказывает существенное влияние на процессы обучения детей, подростков и молодежи, их досуг, социализацию и их образ жизни [2].

Специалисты считают, что учащиеся начальных классов могут проводить за компьютером не более 10 мин. С 5-го по 7-й класс время работы за компьютером не должно превышать 15 мин, с 7-го по 9-й – не более 20 мин, в 10–11-х классах – не более 30 мин на первом уроке и не более 20 мин на втором<sup>2</sup>.

Воздействие МЭУ на организм детей, подростков и молодежи отмечено во многих научных исследованиях. Необходимо заметить, что обучающиеся, использующие МЭУ, часто предъявляют жалобы астенопического характера, у них наблюдается ухудшение состояния органа зрения, нарушение функции опорно-двигательного аппарата, происходит формирование психологической зависимости и др. [3–8].

Ранее потенциальная опасность использования МЭУ связывалась только с воздействием физических факторов и размещением мобильных телефо-

нов близко к голове человека. Сегодня смартфоны представляют собой небольшие, но мощные компьютеры, непрерывно получающие аудио- и видеоданные, и потенциальная опасность от их использования все больше связывается с временными характеристиками использования МЭУ [9–14].

Все вышеизложенное требует анализа влияния различных режимов использования МЭУ на состояние здоровья и, в частности, органа зрения обучающихся и поиск эффективных методов его коррекции.

**Цель исследования** – дать гигиеническую оценку режима использования мобильных электронных устройств обучающимися и обосновать возможность его коррекции средствами гигиенического воспитания.

**Материалы и методы.** В 2017–2021 учебных годах было проведено однократное обследование и бланковое анкетирование 1218 школьников и студентов Москвы и Московской области (из них школьников начальных классов – 150, школьников средних классов – 225, школьников старших классов – 200, студентов младших курсов – 643). С помощью стандартизованного опросника, рекомендованного НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков для целей многоцентровых исследований, были получены данные о привычном режиме использования МЭУ обучающимися, имеющими стаж их использования год и более. Изучен стаж и варианты сочетанного использования МЭУ обучающимися разного возраста, кратность и продолжительность работы с ними как в учебное время, так и в выходные дни, в каникулярный период. Полученные данные были дополнены данными авторских опросников, разработанных сотрудниками кафедры гигиены ПФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, имеющими сертификаты специалиста «Общая гигиена», «Гигиеническое воспитание», «Гигиена детей и подростков», «Эпидемиология». Опросники содержали информацию об условиях использования МЭУ (наличие организованного рабочего места, возможность поддержания рабочей позы, достаточный уровень освещенности рабочей поверхности), режимах их использования (наличие перерывов в работе, их частота, продолжительность), характеристике выполняемых профилактических мероприятий (кратность и своевременность перерывов в работе, их наполняемость профилактическими мероприятиями), показателях «экранного времени» использования МЭУ. Опросники были предложены для заполнения обучающимся старших классов и студентам через онлайн-сервис Google Forms. В опросе приняли участие 200 школьников старших классов и 518 студентов начальных курсов вуза.

<sup>1</sup> Концепция информационной безопасности детей [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71167034/> (дата обращения: 14.08.2022).

<sup>2</sup> СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115#6560IO> (дата обращения: 14.08.2022).

Проведена выкопировка результатов обследования обучающихся врачом-офтальмологом. Острота зрения исследовалась у 943 школьников и студентов. Результат исследования записывался следующим образом: Vis<sup>без/коррекции</sup> (OD = ..., OS = ...).

Критериями включения в выборку являлись: принадлежность к числу обучающихся (школьник, студент); наличие подписанного информированного согласия; наличие результатов офтальмологического осмотра; корректно заполненный респондентом или его законным представителем (для обучающихся начальной школы) опросник; стаж использования МЭУ – год и более. Критерии исключения: иная возрастная категория; отсутствие результатов офтальмологического осмотра; наличие хронических заболеваний органа зрения, позволяющих отнести обследованных к 4-й и 5-й группам здоровья; отсутствие корректно заполненного опросника; стаж использования МЭУ – менее года.

В 2018–2019 учебном году на базе кафедры гигиены ПФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова в программу профессиональной подготовки студентов были интегрированы вопросы гигиенического воспитания с акцентом на приоритетные направления формирования у обучающихся навыков безопасного использования электронных устройств (ЭУ) и гигиенических принципов охраны зрения. При подготовке студентов, обучающихся по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия», применялись методы активного обучения (деловые игры, тренинги в активном режиме и т.п.). Контроль эффективности проводимых мероприятий выполнялся на основании объективных критериев (острота зрения) в начале периода подготовки на кафедре гигиены и по его окончании. В динамике под наблюдением находились 128 студентов-медиков, составивших основную группу, и 128 студентов-медиков, составивших группу сравнения; группы являлись равнозначными по возрастно-половым признакам, стажу использования ЭУ, состоянию здоровья и наличию функциональных отклонений и хронических заболеваний глаза.

Проведенное исследование не подвергало опасности участников, соответствовало требованиям биомедицинской этики и положениям Хельсинкской декларации 1983 г. пересмотра, одобрено ЛЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Протокол № 159 от 21.11.2016 г. и Протокол № 203 от 20.12.2020 г.).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического анализа Statistica 13 PL.

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные исследования позволили отнести к ведущим факторам риска нарушений со стороны органа зрения у обучающихся несоблюдение ими правил безопасного использования МЭУ, а также отсутствие в режиме дня обучающихся компонентов здорового образа жизни в части использования МЭУ.

В учебной и досуговой деятельности детей, подростков и молодежи наиболее часто используемым ЭУ является смартфон, продолжительность работы с которым не регламентируется действующими санитарными нормами и использование которого для целей обучения не предусмотрено. В учебный период для целей досуга и обучения в бюджете дневного суммарного времени использования ЭУ на долю смартфона приходится у школьников младших классов около 50,0 %, школьников средних классов – 55,0 %, у школьников старших классов и студентов – 65,0 %. В каникулярный период у школьников младших и средних классов наблюдается тенденция к увеличению времени использования смартфона в среднем от 15 до 40 мин.

Жалобы астенопического характера у обучающихся отмечаются через 30 мин при использовании смартфона в  $44,0 \pm 3,5$  % случаев, в то время как при использовании стационарного ЭУ – в  $12,0 \pm 2,3$  % случаев.

Установлено, что у обучающихся, соблюдающих безопасный режим использования МЭУ, достоверно реже ( $p \leq 0,05$ ) встречаются жалобы на состояние здоровья: предъявляли жалобы на тяжесть и боль в голове только 7,5 % среди опрошенных, режим работы с МЭУ у которых соответствовал требованиям безопасного их использования, и 92,5 % – среди несоблюдающих режим использования МЭУ; компьютерно-зрительный синдром – у 17,8 и 82,2 % соответственно (коэффициент сопряженности Пирсона  $0,511 \pm 0,034$ ,  $p \leq 0,05$ ).

Наличие функциональных отклонений и хронических заболеваний глаза у обучающихся связано ( $p \leq 0,05$ ) с несоблюдением ими правил безопасного использования МЭУ: использование в условиях недостаточной освещенности (коэффициент сопряженности Пирсона –  $0,713 \pm 0,037$ ), нерациональная рабочая поза (коэффициент сопряженности Пирсона –  $0,822 \pm 0,030$ ), отсутствие регламентированных перерывов в работе (коэффициент сопряженности Пирсона –  $0,836 \pm 0,031$ ), отсутствие «свободного от использования смартфона» дня в неделю (коэффициент сопряженности Пирсона –  $0,827 \pm 0,031$ ), невыполнение гимнастики для глаз (коэффициент сопряженности Пирсона –  $0,709 \pm 0,039$ ), использование МЭУ в транспорте (коэффициент сопряженности Пирсона –  $0,813 \pm 0,032$ ).

Для изучения связи между режимом использования МЭУ детьми, подростками и молодежью и состоянием их органа зрения был использован метод корреляционного анализа Спирмена. Статистически значимые обратные корреляционные связи ( $p \leq 0,05$ ) были также установлены для остроты зрения правого глаза (OD) с общим временем использования МЭУ ( $r = -0,308$ ) в учебный день. Были установлены статистически значимые обратные корреляционные связи ( $p \leq 0,05$ ) остроты зрения левого глаза (OS) с общим временем использования МЭУ

( $r = -0,32$ ) в учебный день. Полученные связи имеют умеренную тесноту по шкале Чеддока.

Статистически значимые обратные корреляционные связи ( $p \leq 0,05$ ) были также установлены для остроты зрения правого глаза (OD) с непрерывным временем использования МЭУ (т.е. временем работы, после которого обучающиеся делали перерыв в работе с МЭУ) ( $r = -0,392$ ) в учебный день. Были установлены статистически значимые обратные корреляционные связи ( $p \leq 0,05$ ) остроты зрения левого глаза (OS) с непрерывным временем использования МЭУ ( $r = -0,335$ ) в учебный день. Полученные связи имеют в основном умеренную тесноту по шкале Чеддока.

Установлена статистически значимая величина относительного риска нарушения остроты зрения обучающихся от несоблюдения ими безопасного режима использования МЭУ, которая составила  $RR = 3,07$  (95 %,  $DI = 1,88-5,03$ ).

Далее была проведена работа по обоснованию возможности коррекции режима использования МЭУ средствами гигиенического воспитания для студентов-медиков.

В соответствии с переходом на Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования 2020 г. в программу профессиональной подготовки студентов-медиков был включен раздел «Гигиеническое воспитание» и тема «Формирование навыков безопасного использования электронных устройств» с целью формирования общекультурных и профессиональных компетенций безопасного использования ЭУ, в том числе необходимых для осуществления деятельности врача-специалиста по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия» в рамках выполнения трудовой функции 3.1.4 врача-педиатра «Проведение профилактических мероприятий, в том числе санитарно-просветительской работы, среди детей и их родителей» и трудовой функции 3.1.5 врача-лечебника «Проведение и контроль эффективности мероприятий по профилактике и формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения».

Обучение по разделу «Гигиеническое воспитание» студентов-медиков проводилось с использованием методов активного обучения (деловые игры, игровые ситуации, тренинги в активном режиме и т.п.), создающих условия, мотивирующие обучающихся к самостоятельному, инициативному и творческому освоению учебного материала, формирующих у обучающихся навыки подготовки и проведения программ гигиенического воспитания среди пациентов и населения, популяризирующих гигиенические знания.

Основным направлением подготовки по разделу «Гигиеническое воспитание» для студентов-медиков – будущих врачей – пропагандистов здорового образа жизни стало изучение требований к режиму труда и отдыха при работе с ЭУ (дневное суммарное время использования; продолжитель-

ность непрерывного использования; регламентация перерывов в работе, их наполненность; наличие «свободного от использования МЭУ дня»; прекращение использования ЭУ за 1 ч до отхода ко сну и более; гигиенические требования к организации освещения рабочего места; гигиенические требования к эргономике рабочего места; проведение гимнастики для глаз и др.).

Студентам-медикам на практических занятиях предоставлялась возможность приобретения и закрепления умений и навыков проведения:

- оценки информированности пациента, проектирования и осуществления гигиенического воспитания пациентов по вопросам безопасного использования МЭУ;

- поиска, обработки, систематизации и представления достоверной информации о мерах профилактики неблагоприятного воздействия использования МЭУ на состояние здоровья, в том числе органа зрения, для чего студентам предоставлялись актуальные нормативно-методические материалы;

- работы с открытыми источниками информации, в том числе размещенными в сети Интернет. Студенты-медики были ознакомлены с официальными сайтами медицинских учреждений, работающих в сфере профилактики, такими, например, как «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», ФБУЗ «Центр гигиенического образования населения» Роспотребнадзора, «Ямальский центр общественного здоровья и медицинской профилактики» и др., а также сайтами общественных движений, работающих в этой области, с целью ознакомления с размещенной на них информацией и использованием ее в работе по теме занятия.

В момент начала обучения у студентов-медиков из основной группы и группы сравнения острота зрения не различалась и составляла  $0,60 \pm 0,04$  (OD),  $0,60 \pm 0,04$  (OS). В конце периода обучения отмечено достоверное ( $p \leq 0,05$ ) улучшение остроты зрения у студентов-медиков из основной группы до  $0,85 \pm 0,03$  за счет снижения таких состояний, как привычно-избыточное напряжение аккомодации, предмиопии, что явилось объективным критерием. У студентов-медиков из группы сравнения острота зрения не изменилась (рисунок).

Включение в программу профессиональной подготовки будущих врачей раздела «Гигиеническое воспитание» позволяет сформировать в период обучения как общекультурные, так и общепрофессиональные и профессиональные компетенции по основам здоровьесбережения, что положительно влияет на состояние органа зрения обучающихся.

Использование МЭУ детьми, подростками и молодежью сопровождается увеличением статического компонента, зрительной нагрузки, вовлеченностью нервно-эмоциональной сферы, определяя тем самым широкий спектр факторов риска развития нарушений состояния здоровья, в том числе органа зрения.

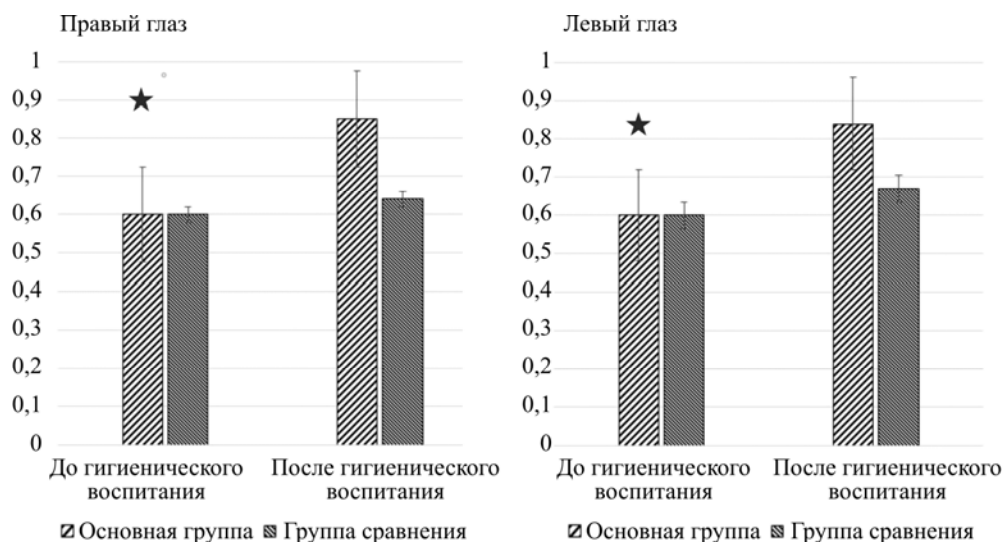


Рис. Острота зрения студентов-медиков из основной группы и группы сравнения до и после гигиенического воспитания по приоритетным направлениям охраны зрения, М («звездочка» соответствует  $p \leq 0,05$ )

Общеизвестными являются конструктивные особенности, присущие МЭУ, оказывающие влияние на функциональное состояние организма обучающихся. Отмечается и целый ряд нерешенных проблем, определяющих риск развития нарушения здоровья: нерациональная эргономика клавиатуры (QWERTY); неудобный интерфейс, осложняющий положение рук; сложности использования устройства во время ходьбы (влияет на походку и повышает вероятность травматизма) [15–17].

Установлено, что сенсорные экраны МЭУ большего размера имеют явное преимущество перед сенсорными экранами меньшего размера в отношении количества места, доступного для передачи графической информации. Исследования показали, что пользователи считают планшет наиболее полезным в ситуациях, когда точность графической интерпретации важна и не ограничена временем [18].

Размер текста, более широкий интерлиньяж также значительно улучшают удобочитаемость, перенасыщенность дисплея требует гораздо большего времени для считывания и обработки информации [19].

Имеются также отдельные исследования по изучению влияния режима использования МЭУ (смартфонов, планшетов) в досуговой деятельности [20].

В то же время имеющиеся в научной литературе сведения о влиянии различных режимов использования МЭУ на здоровье молодого поколения отражены недостаточно полно и освещают лишь отдельные его аспекты.

Ограничение времени использования МЭУ обучающимися, как показали научные исследования, благоприятно влияет как на функциональное состояние организма в целом, предотвращает разви-

тие переутомления, так и способствует профилактике функциональных отклонений и хронических заболеваний органа зрения.

Таким образом, продолжает оставаться актуальной и требующей дальнейшего изучения проблема неблагоприятного влияния на здоровье конструктивных особенностей различных МЭУ. Но не менее важным остается вопрос отсутствия в режиме дня обучающихся компонентов здорового образа жизни в части безопасного использования МЭУ. В исследовании показано, что коррекция режима использования МЭУ возможна средствами гигиенического воспитания. Эффективность гигиенического воспитания, объективно подтвержденная показателями остроты зрения, показана на примере профессиональной подготовки студентов-медиков.

#### Выводы:

1. Регистрируется широкое распространение мобильных электронных устройств (планшета и смартфона) среди обучающихся начального, основного и среднего общего образования, а также студентов.

2. Режим труда и отдыха при использовании МЭУ детьми, подростками и молодежью является управляемым фактором риска нарушения здоровья подрастающего поколения.

3. Показана эффективность использования средств гигиенического воспитания для коррекции режима использования МЭУ обучающимися.

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

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



### Список литературы

1. The State of the World's Children 2017. Children in a Digital World [Электронный ресурс] // UNICEF. – 2017. – 211 p. – URL: <https://www.unicef.org/reports/state-worlds-children-2017> (дата обращения: 27.02.2022).
2. Кучма В.Р. Гигиеническая безопасность гиперинформатизации жизнедеятельности детей // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 11. – С. 1059–1063. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-11-1059-1063
3. Мобильная связь и здоровье детей: проблема третьего тысячелетия / Ю.Г. Григорьев, А.С. Самойлов, А.Ю. Бушманов, Н.И. Хорсева // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 39–46.
4. Басманова Н.И., Чертовских А.Ю. Проблемы изучения влияния мобильной техники на психику человека // Социально-гуманитарные технологии. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 25–29.
5. Попов М.В., Либи́на И.И., Мелихова Е.П. Оценка влияния гаджетов на психоэмоциональное состояние студентов // Молодежный инновационный вестник. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 676–678.
6. Вятлева О.А., Курганский А.М. Режимы пользования мобильным телефоном и здоровье детей школьного возраста // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 8. – С. 857–862. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-8-857-862
7. Научные основы и технологии обеспечения гигиенической безопасности детей в «цифровой школе» / В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева, М.И. Степанова, П.И. Храмов, И.Э. Александрова, С.Б. Соколова // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 12. – С. 1385–1391. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-12-1385-1391
8. The impact of electronic devices on the physical growth and development of the modern youth and recommendations on their safe use / O.Yu. Milushkina, N.A. Skoblina, S.V. Markelova, A.A. Tatarinchik, E.P. Melikhova, I.I. Libina, M.V. Popov // Bulletin of RSMU. – 2019. – № 4. – P. 83–89. DOI: 10.24075/brsmu.2019.046
9. Григорьев Ю.Г. Мобильная связь и электромагнитная опасность для здоровья населения. Современная оценка риска – от электромагнитного смога до электромагнитного хаоса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 88–95. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16347
10. Дворникова П.Д., Дворникова В.Д. Влияние мобильного телефона на здоровье человека // Научный электронный журнал Меридиан. – 2019. – Т. 33, № 15. – С. 222–224.
11. Исследование влияния мобильных устройств связи на здоровье детей и подростков / И.И. Новикова, Н.А. Зубцовская, С.П. Романенко, А.И. Кондращенко, М.А. Лобкис // Наука о человеке: гуманитарные исследования. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 95–103. DOI: 10.17238/issn1998-5320.2020.14.2.16
12. Гигиеническая оценка влияния ограничений в использовании сотовых телефонов на двигательную активность и здоровье школьников / И.И. Новикова, Д.Е. Юрк, А.В. Сорокина, М.А. Лобкис, Н.А. Зубцовская // Здоровье населения и среда обитания – ЗНисО. – 2020. – Т. 329, № 8. – С. 10–14. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-329-8-10-14
13. Кучма В.Р., Барсукова Н.К., Саньков С.В. Комплексный подход к гигиеническому нормированию использования детьми электронных средств обучения // Здравоохранение Российской Федерации. – 2020. – Т. 64, № 3. – С. 139–149. DOI: 10.46563/0044-197X-2020-64-3-139-149
14. Использование электронных устройств участниками образовательного процесса при традиционной и дистанционной формах обучения / О.Ю. Милушкина, В.И. Попов, Н.А. Скоблина, С.В. Маркелова Н.В. Соколова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2020. – № 3. – С. 85–91.
15. Nakamura Y., Hosobe H. A Japanese bimanual flick keyboard for tablets that improves display space efficiency // Proceedings of the 15th International Joint Conference on Computer Vision, Imaging and Computer Graphics Theory and Applications (VISIGRAPP 2020). – 2020. – Vol. 2. – P. 170–177. DOI: 10.5220/0008969101700177
16. Gleeson B.T., Provancher W.R. Mental rotation of tactile stimuli: Using directional haptic cues in mobile devices // IEEE Trans. Haptics. – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 330–339. DOI: 10.1109/TOH.2013.5
17. Meschtscherjakov A., Strumegger S., Trösterer S. Bubble margin: Motion sickness prevention while reading on smartphones in vehicles // Human-Computer Interaction – INTERACT 2019. – 2019. – P. 660–677. DOI: 10.1007/978-3-030-29384-0\_39
18. Comparing haptic pattern matching on tablets and phones: Large screens are not necessarily better / J.L. Tennison, Z.S. Carril, N.A. Giudice, J.L. Golewicz // Optom. Vis. Sci. – 2018. – Vol. 95, № 9. – P. 720–726. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001274
19. The effects of visual crowding, text size, and positional uncertainty on text legibility at a glance / J. Dobres, B. Wolfe, N. Chahine, B. Reimer // Appl. Ergon. – 2018. – Vol. 70. – P. 240–246. DOI: 10.1016/j.apergo.2018.03.007
20. Brightness effect on the color gamut coverage of iPad and iPhone / J. Zhang, Z. Liu, X. Zhang, Z. Lu // Guangxue Xuebao. – 2013. – № 33.

*Режим использования мобильных электронных устройств как фактор риска развития отклонений со стороны органа зрения у школьников и студентов / О.Ю. Милушкина, Н.А. Скоблина, Ю.П. Пивоваров, С.В. Маркелова, Э. Меттини, О.В. Иевлева, А.А. Татаринчик // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 64–71. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.06*

UDC 613.9

DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.06.eng



Research article

## ROUTINE USE OF MOBILE ELECTRONIC DEVICES BY SCHOOLCHILDREN AND STUDENTS AND ITS CORRECTION BY HYGIENIC EDUCATION

**O.Yu. Milushkina, N.A. Skoblina, Yu.P. Pivovarov, S.V. Markelova, E. Mettini, O.V. Ievleva, A.A. Tatarinchik**

Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

*Many research works have described negative effects produced by use of electronic devices, mobile ones (smartphone, tablets) included, on children, adolescents and youth. However, the problem has many aspects and not all of them have been explored profoundly.*

*In this study, our aim was to conduct hygienic assessment of routine use of mobile electronic devices by schoolchildren and students and to give grounds for its correction by hygienic education.*

*By conducting a survey, we obtained data on use of mobile electronic devices by 1218 schoolchildren and students both in their educational and spare time activities and created a profile of a work and rest routine when working with mobile electronic devices. 943 students and schoolchildren were examined by an ophthalmologist. Next, issues related to hygienic education were integrated into the training program for medical students at the Hygiene Department of the Pirogov Russian National Research Medical University. The emphasis was on creating a safe routine of using mobile electronic devices.*

*Schoolchildren and students who adhered to a healthy work and rest routine when working with mobile electronic devices complained about health disorders authentically less frequently ( $p \leq 0.05$ ). We established a statistically significant relative risk for visual acuity if schoolchildren and students did not pursue a safe routine of using mobile electronic devices. Its level was  $RR = 3.07$  (95 %  $CI = 1.88-5.03$ ).*

*By the end of hygienic studies with their focus on creating a safe routine of using mobile electronic devices, medical students had an authentic ( $p \leq 0.05$ ) increase in visual acuity due to decline in such states as routine accommodative excess and pre-myopia.*

*Work and rest routines accepted by children, adolescents and youth when they use mobile electronic devices are a manageable risk factor of health disorders in these population groups. This study shows that hygienic education may be quite effective for correcting a routine of using mobile electronic devices by schoolchildren and students.*

**Keywords:** schoolchildren, students, visual acuity, accommodation, mobile electronic devices, work and rest routine, hygienic education.

© Milushkina O.Yu., Skoblina N.A., Pivovarov Yu.P., Markelova S.V., Mettini E., Ievleva O.V., Tatarinchik A.A., 2022

**Olga Yu. Milushkina** – Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Hygiene Department of the Pediatric Faculty (e-mail: milushkina\_o@rsmu.ru; tel.: +7 (495) 434-44-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6534-7951>).

**Natalia A. Skoblina** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Hygiene Department of the Pediatric Faculty (e-mail: skoblina\_dom@mail.ru; tel.: +7 (495) 434-44-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7348-9984>).

**Yury P. Pivovarov** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honorary Professor of the Department of Hygiene of the Pediatric Faculty (e-mail: milushkina\_o@rsmu.ru; tel.: +7 (495) 434-44-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4524-6947>).

**Svetlana V. Markelova** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Hygiene Department of the Pediatric Faculty (e-mail: markelova.sve@yandex.ru; tel.: +7 (495) 434-44-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0584-2322>).

**Emiliano Mettini** – Candidate of Pedagogical Sciences, Head of the Department of Humanities (e-mail: emiliano@inbox.ru; tel.: +7 (495) 434-44-83; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3051-9730>).

**Olga V. Ievleva** – postgraduate student of the Hygiene Department of the Pediatric Faculty (e-mail: cool.ievl@yandex.ru; tel.: +7 (495) 434-44-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9264-4916>).

**Andrei A. Tatarinchik** – Candidate of Medical Sciences, assistant at the Hygiene Department of the Pediatric Faculty (e-mail: this.charming.man@mail.ru; tel.: +7 (495) 434-44-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9254-2880>).

## References

1. The State of the World's Children 2017: Children in a Digital World. *UNICEF*, 2017, 211 p. Available at: <https://www.unicef.org/reports/state-worlds-children-2017> (February 27, 2022).
2. Kuchma V.R. The minimization of the impact of information and communication technologies on the health and well-being of children. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 11, pp. 1059–1063. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-11-1059-1063 (in Russian).
3. Grigoriev Yu.G., Samoylov A.S., Bushmanov A.Yu., Khorseva N.I. Cellular connection and the health of children – problem of the third millennium. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*, 2017, vol. 62, no. 2, pp. 39–46 (in Russian).
4. Basmanova N.I., Chertovskikh A.Yu. Problems of studying the influence of mobile technology on the human psyche. *Sotsial'no-gumanitarnye tekhnologii*, 2018, vol. 7, no. 3, pp. 25–29 (in Russian).
5. Popov M.V., Libina I.I., Melikhova E.P. Otsenka vliyaniya gadzhetov na psikhoemotsional'noe sostoyanie studentov [Assessment of the influence of gadgets on the psycho-emotional state of students]. *Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 676–678 (in Russian).
6. Vyatleva O.A., Kurgansky A.M. Modes of use of the cell phone and health of schoolchildren. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 8, pp. 857–862. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-8-857-862 (in Russian).
7. Kuchma V.R., Sukhareva L.M., Stepanova M.I., Chramtsov P.I., Aleksandrova I.E., Sokolova S.B. Scientific bases and technologies of security hygienic safety of children in the “digital school”. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 12, pp. 1385–1391. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-12-1385-1391 (in Russian).
8. Milushkina O.Yu., Skoblina N.A., Markelova S.V., Tatarinchik A.A., Melikhova E.P., Libina I.I., Popov M.V. The impact of electronic devices on the physical growth and development of the modern youth and recommendations on their safe use. *Bulletin of RSMU*, 2019, no. 4, pp. 83–89. DOI: 10.24075/brsmu.2019.046
9. Grigoriev Y.G. Cellular communication and electromagnetic health hazards of the population. Modern risk assessment – from electromagnetic smog to electromagnetic chaos. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2019, vol. 26, no. 2, pp. 88–95. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16347 (in Russian).
10. Dvornikova P.D., Dvornikova V.D. Vliyanie mobil'nogo telefona na zdorov'e cheloveka [Impact of mobile phone on human health]. *Nauchnyi elektronnyi zhurnal Meridian*, 2019, vol. 33, no. 15, pp. 222–224 (in Russian).
11. Novikova I.I., Zubtsovskaya N.A., Romanenko S.P., Kondrashenko A.I., Lobkis M.A. Effects of mobile phones on children's and adolescents' health. *Nauka o cheloveke: humanitarnye issledovaniya*, 2020, vol. 14, no. 2, pp. 95–103. DOI: 10.17238/issn1998-5320.2020.14.2.16 (in Russian).
12. Novikova I.I., Yurk D.E., Sorokina A.V., Lobkis M.A., Zubtsovskaya N.A. Hygienic assessment of the impact of restrictions on the use of cellphones on physical activity and health of schoolchildren. *ZNiSO*, 2020, vol. 329, no. 8, pp. 10–14. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-329-8-10-14 (in Russian).
13. Kuchma V.R., Barsukova N.K., Sankov S.V. Comprehensive approach to the hygienic rating of the use of electronic means for education in children. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*, 2020, vol. 64, no. 3, pp. 139–149. DOI: 10.46563/0044-197X-2020-64-3-139-149 (in Russian).
14. Milushkina O.Y., Skoblina N.A., Markelova S.V., Popov V.I., Sokolova N.V. The use of electronic devices by students, parents and teachers before and after the transition to distance learning. *Bulletin of RSMU*, 2020, no. 3, pp. 77–82. DOI: 10.24075/brsmu.2020.037
15. Nakamura Y., Hosobe H. A Japanese bimanual flick keyboard for tablets that improves display space efficiency. *Proceedings of the 15th International Joint Conference on Computer Vision, Imaging and Computer Graphics Theory and Applications (VISIGRAPP 2020)*, 2020, vol. 2, pp. 170–177. DOI: 10.5220/0008969101700177
16. Gleeson B.T., Provancher W.R. Mental rotation of tactile stimuli: Using directional haptic cues in mobile devices. *IEEE Trans. Haptics*, 2013, vol. 6, no. 3, pp. 330–339. DOI: 10.1109/TOH.2013.5
17. Meschtscherjakov A., Trösterer S., Bubbler S. Motion sickness prevention while reading on smartphones in vehicles. *Human-Computer Interaction – INTERACT 2019*, 2019, pp. 660–677. DOI: 10.1007/978-3-030-29384-0\_39
18. Tennison J.L., Carril Z.S., Giudice N.A., Gorlewicz J.L. Comparing haptic pattern matching on tablets and phones: Large screens are not necessarily better. *Optom. Vis. Sci.*, 2018, vol. 95, no. 9, pp. 720–726. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001274
19. Dobres J., Wolfe B., Chahine N., Reimer B. The effects of visual crowding, text size, and positional uncertainty on text legibility at a glance. *Appl. Ergon.*, 2018, vol. 70, pp. 240–246. DOI: 10.1016/j.apergo.2018.03.007
20. Zhang J., Liu Z., Zhang X., Lu Z. Brightness effect on the color gamut coverage of iPad and iPhone. *Guangxue Xuebao*, 2013, no. 33.

Milushkina O.Yu., Skoblina N.A., Pivovarov Yu.P., Markelova S.V., Mettini E., Ievleva O.V., Tatarinchik A.A. Routine use of mobile electronic devices by schoolchildren and students and its correction by hygienic education. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 64–71. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.06.eng

Получена: 18.05.2022

Одобрена: 26.09.2022

Принята к публикации: 18.12.2022

Научная статья

## ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ОПАСНОСТИ ВЛИЯНИЯ РИСК-ИНДУЦИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА И СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НА СОМАТИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ УЧАЩИХСЯ ШКОЛ РАЗЛИЧНОГО ТИПА

Д.А. Эйфельд<sup>1</sup>, О.Ю. Устинова<sup>1,2</sup>, Н.В. Зайцева<sup>1,2</sup>, А.А. Савочкина<sup>1</sup>

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

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

*Современная школа должна создавать благоприятные условия для обучения школьников. Осуществлены сравнительный анализ факторов риска образовательного процесса в школах различного типа и разработка нового подхода к объективной оценке сочетанного влияния факторов образовательной среды и среды обитания на здоровье школьников.*

*Объектами исследования являлись: 1) пять типов общеобразовательных организаций; МАОУ наблюдения – школы с углубленными программами обучения; МАОУ сравнения – типовые школы с аналогичным и более низким уровнем загрязнения объектов среды обитания; 2) качество компонентов среды обитания (организация образовательного процесса, качество питания, атмосферного воздуха, воздуха учебных помещений, питьевой воды, социально-экономические условия); 3) состояние здоровья 756 школьников. В ходе исследования использованы санитарно-эпидемиологические, санитарно-гигиенические, социологические методы; клинико-лабораторные, химико-аналитические исследования. Оценка совокупного влияния факторов образовательной среды и среды обитания проводилась методом нечеткой логики.*

*Установлено, что детерминантами негативного влияния образовательного процесса на здоровье школьников являются: увеличение напряженности, монотонности учебного труда, интеллектуальных нагрузок, сокращение длительности перемен и индекса дефицита восстановления; среди факторов питания – избыток жиров, углеводов, общей калорийности рациона, дефицит белка и микронутриентов; среди химических факторов – повышенное содержание в биосредах металлов, ароматических углеводородов и альдегидов, хлорорганических соединений. Риск-индуцирующими факторами у школьников, независимо от типа образовательной организации и уровня обучения, являются организация образовательного процесса ( $I_{pj} = 0,45–0,58$ ) и школьного питания ( $I_{pj} = 0,41–0,54$ ), групповой индекс потенциальной опасности которых достигает максимальных значений ( $I_{pj} = 0,49–0,58$  и  $I_{pj} = 0,46–0,54$ ) на первом уровне образования. Максимальный уровень интегрального индекса потенциальной опасности ( $I_{pdk} = 0,41–0,46$ ), обусловленный сочетанным воздействием факторов образовательной среды и среды обитания, независимо от типа учебной организации, формируется на третьем уровне обучения в образовательных организациях, реализующих углубленные программы обучения естественно-научной направленности ( $I_{pdk} = 0,41$ ), минимальный – в школе кадетского типа ( $I_{pdk} = 0,33$ ).*

**Ключевые слова:** школьники, факторы риска здоровью, образовательный процесс, питание, среда обитания, метод нечетких множеств.

Вопросы здоровьесбережения детей входят в число основных направлений государственной социальной политики, в том числе через обеспечение санитарно-эпидемиологического благопо-

лучия населения РФ [1]. Указом Президента РФ № 240 от 29.05.2017 2018–2027 гг. объявлены Десятилетием детства, в числе приоритетных мероприятий которого рассматриваются вопросы

© Эйфельд Д.А., Устинова О.Ю., Зайцева Н.В., Савочкина А.А., 2022

**Эйфельд Дарья Александровна** – кандидат биологических наук, заместитель директора по общим вопросам (e-mail: eisfeld@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-77-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-9010>).

**Устинова Ольга Юрьевна** – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе (e-mail: ustanova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-32-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

**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>).

**Савочкина Анна Александровна** – старший преподаватель кафедры высшей математики (e-mail: aidas\_76@mail.ru; тел.: 8 (342) 239-16-97; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2591-6632>).

обеспечения комфортной и безопасной образовательной среды для подрастающего поколения. Школа должна создавать благоприятные условия для обучения школьников, объединять как учебную, так и внеучебную деятельность детей на основе здоровьесформирующих образовательных технологий [2, 3]. Современный образовательный процесс включает в себя не только вопросы организации учебной деятельности в школе, но и задачи обеспечения безопасной внутришкольной среды, полноценного питания учащихся и обучение их навыкам правильной организации внеучебной деятельности и здорового образа жизни [4]. Одним из направлений реформирования школьного образования является создание новых типов образовательных учреждений (гимназий, школ с углубленным изучением отдельных предметов, кадетских корпусов и др.), обладающих правом разрабатывать свои учебные программы и применять различные педагогические технологии [5, 6]. Однако вновь разрабатываемые образовательные технологии зачастую не проходят санитарно-гигиенической экспертизы на их безопасность для здоровья школьников, в то время как данные многочисленных исследований свидетельствуют о неблагоприятной динамике основных показателей здоровья детей по мере школьного обучения [7, 8]. В условиях роста учебных нагрузок, интенсификации и информатизации обучения освоение образовательных программ достигается значительным напряжением функциональных возможностей организма учащихся [9, 10].

В настоящее время большое количество исследований направлено на изучение влияния химических загрязнителей атмосферного воздуха, воздуха закрытых помещений и питьевой воды образовательных организаций на здоровье школьников [5]. В воздухе школ и на пришкольных территориях нередко обнаруживается сверхнормативное присутствие формальдегида, фенола, стирола, этилбензола и бензола, в питьевой воде – хлорорганических соединений, что влечет за собой превышение допустимых уровней содержания этих соединений в биосредах детей с последующим развитием общерезорбтивного и органотропного негативных эффектов [11, 12].

Важнейшим фактором, влияющим на здоровье учащихся, является питание [13]. Заболевания, возникающие в результате нарушений в питании детей, могут проявляться не только в детском возрасте, но и на более поздних этапах онтогенеза [14]. Нездоровый рацион питания детского населения вызывает все большую озабоченность не только в РФ, но и за рубежом, так как приводит к алиментарно-зависимым заболеваниям детей и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и других системных заболеваний в старших возрастных группах [15].

Несмотря на значительную часть времени, которую дети проводят в стенах образовательных организаций, существенна роль и социально-экономических факторов семьи проживания ребенка, а также его внеучебной деятельности. В работах ряда исследователей установлено, что уровень двигательной активности у половины детей школьного возраста не соответствует критериям ВОЗ, в то время как стремительно развивающееся информационно-интерактивное пространство вовлекает все большее их количество в число своих пользователей [16].

В последнее десятилетие большое количество работ посвящено изучению влияния различных факторов образовательного процесса на состояние биологических констант развития и соматическое здоровье школьников, однако вопросы их сочетанного воздействия остаются малоизученными [16, 17]. Для целенаправленного управления рисками здоровью учащихся, связанными с образовательным процессом, требуется разработка нового подхода к объективной оценке сочетанного влияния факторов внутри- и внешкольной среды, позволяющего выделить приоритетные факторы риска и дифференцированно определить направления санитарно-гигиенических и медико-профилактических мероприятий.

**Цель исследования** – анализ ведущих факторов риска образовательного процесса в школах различного типа и разработка нового подхода к объективной оценке сочетанного влияния факторов образовательной среды и среды обитания на здоровье школьников.

**Материалы и методы.** Объектами исследования являлись:

- пять типов общеобразовательных организаций; МАОУ наблюдения – общеобразовательные школы, реализующие углубленные образовательные программы: I тип – естественно-научной направленности; II тип – общеразвивающей направленности; III тип – физкультурно-спортивной направленности; МАОУ сравнения – типовые общеобразовательные школы с аналогичным (IV тип) и более низким (V тип) уровнем загрязнения объектов среды обитания;

- качество компонентов среды обитания (организация образовательного процесса, качество питания, атмосферного воздуха, воздуха учебных помещений, питьевой воды, социально-экономические условия);

- состояние здоровья 756 школьников.

Дизайн исследования предполагал использование санитарно-эпидемиологических, санитарно-гигиенических, социологических методов; клинико-лабораторных, химико-аналитических исследований, методов оценки риска, вероятностного анализа и нечетких множеств.

Оценка показателей организации учебного процесса на трех уровнях образования проводилась на основании их сравнительного анализа на соот-

ветствие требованиям СанПиН 2.4.3648-20<sup>1</sup> и СанПиН 1.2.3685-21<sup>2</sup>. Изучение напряженности учебного процесса выполнено в соответствии с ФР РОШУМЗ-16-2015<sup>3</sup>.

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха на территориях размещения общеобразовательных организаций, воздуха помещений школ и воды системы ЦХПВ выполнялась на основании результатов натурных исследований. Пробы атмосферного воздуха и воздуха помещений отбирались согласно ГОСТ 17.2.3.01 и ГОСТ Р ИСО 16017-1. Качество воздуха оценивали по содержанию фенола, бензола, толуола, этилбензола, марганца, свинца, никеля и хрома. Определение фенола в воздухе проводили фотометрическим методом, формальдегида – методом высокоскоростной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), металлов – масс-спектрометрическим методом, ароматических углеводородов (бензола, толуола и этилбензола) – методом газовой хроматографии (ГХ) по стандартным методикам<sup>4</sup>. Анализ питьевой воды на содержание хло-

роформа, тетрахлорметана, 1,2-дихлорэтана выполняли ГХ-методом в соответствии с ГОСТ 31951-2012, формальдегида – методом ВЭЖХ в соответствии с ГОСТ 55227-2012, металлов – методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Отбор проб воды проводили из источника централизованного водоснабжения (водопроводный кран). Рассчитывали среднеарифметические концентрации контролируемых соединений в воде. Оценку качества воздуха помещений, атмосферного воздуха и водопроводной воды проводили путем сравнения разовых и среднесуточных концентраций анализируемых соединений с нормативами (ПДК<sub>мр</sub>, ПДК<sub>сс</sub>, Р/С, ПДК) и показателями территории сравнения. Химико-аналитическое исследование содержания в крови фенола, формальдегида, ароматических углеводородов, хлороформа, марганца, никеля, хрома, свинца осуществляли по стандартным методикам<sup>5</sup>. Критериями оценки контаминации биосред служили референтные, региональные фоновые уровни, показатели группы сравнения.

<sup>1</sup> СанПиН 2.4.3648-20. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям воспитания и обучения, отдыха и оздоровления детей и молодежи / утв. постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.09.2020 № 28. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 54 с.

<sup>2</sup> СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (дата обращения: 19.10.2022).

<sup>3</sup> Гигиеническая оценка напряженности учебной деятельности обучающихся: федеральные рекомендации по оказанию медицинской помощи обучающимся. – М., 2015. – 18 с.

<sup>4</sup> РД 52.04.186-89. Руководство по контролю загрязнения атмосферы [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200036406> (дата обращения: 19.10.2022); МУК 4.1.1045-01. ВЭЖХ определение формальдегида и предельных альдегидов (C<sub>2</sub>–C<sub>10</sub>) в воздухе [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200029341> (дата обращения: 19.10.2022); МУК 4.1.3481-17. Измерение массовых концентраций химических элементов в атмосферном воздухе методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой [Электронный ресурс] // Библиотека нормативной документации. – URL: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293735/4293735234.htm> (дата обращения: 19.10.2022); МУК 4.1.3167-14. Газохроматографическое определение гексана, гептана, бензола, толуола, этилбензола, м-, о-, п-ксилолов, изопропилбензола, н-пропилбензола, стирола, а-метилстирола, бензальдегида в атмосферном воздухе, воздухе испытательной камеры и замкнутых помещений [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200119249> (дата обращения: 19.10.2022).

<sup>5</sup> МУК 4.1.2108-06. Определение массовой концентрации фенола в биосредах (кровь) газохроматографическим методом [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200065240> (дата обращения: 21.10.2022); МУК 4.1.2111-06. Измерение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах крови методом высокоскоростной жидкостной хроматографии [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200065243> (дата обращения: 21.10.2022); МУК 4.1.765-99. Газохроматографический метод количественного определения ароматических (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилол) углеводородов в биосредах (кровь) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200039012> (дата обращения: 21.10.2022); МУК 4.1.2115-06. Определение массовой концентрации хлороформа, 1,2-дихлорэтана, тетрахлорметана в биосредах (кровь) методом газохроматографического анализа равновесного пара [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200065247> (дата обращения: 21.10.2022); МУК 4.1.3230-14. Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/495856222> (дата обращения: 21.10.2022); МУК 4.1.3161-14. Измерение массовых концентраций свинца, кадмия, мышьяка в крови методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой [Электронный ресурс] // Библиотека нормативной документации. – URL: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293766/4293766470.htm> (дата обращения: 21.10.2022).

Сравнительная оценка школьного питания выполнялась на основании анализа меню-раскладок с расчетом химического состава и энергетической ценности блюд, а также соотношения основных пищевых веществ рациона на соответствие требованиям СанПиН 2.3/2.4.3590-20<sup>6</sup>. На основании дневников питания выполнена сравнительная оценка соответствия среднесуточного продуктового набора нормативам. Индивидуальным весовым методом в течение четырех учебных дней по 10 измерениям определен средний вес порций и фактическое потребление блюд [18]. Рассчитана нутриентная и энергетическая ценность потребленного рациона во время завтрака и обеда (в школе III типа дополнительно во время полдника). Данные суточного потребления основных продуктов, полученные в ходе анкетирования, позволили высчитать индивидуальное содержание макро- и микронутриентов в суточном рационе. В основу расчетов были положены данные справочника химического состава российских продуктов питания<sup>7</sup>.

Анализ социально-экономических факторов риска и образа жизни проводился по данным социологического опроса, выполненного методом раздаточного анкетирования. Анкеты включали пять блоков вопросов, характеризующих образование родителей, доход семьи, жилищные условия, досуг школьников, напряженность внешкольного учебного процесса, двигательную активность (всего 65 вопросов). Оценка результатов осуществлялась по интегральному показателю, градуированному по шкале от 1 до 3 баллов (чем выше значение, тем менее качественные показатели).

Клинико-функциональное обследование детей выполнялось по стандартным методикам и включало: антропометрические измерения (в качестве контроля применялась шкала SDS), биоимпедансное исследование (БИА) – оценка ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), доли жировой массы (ЖМ, %), фазового угла (ФУ, град.), скелетно-мышечной (СММ, кг), активной клеточной (АКМ, кг) и тощей массы (ТМ, кг), электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ), психологическое тестирование (оценка времени реакции, скорости движения и состояния внимания – RT-тест; оценка когнитивных функций – STROOP-тест; оценка пространственной оперативной памяти – CORSI-тест; оценка психологического состояния – тест Люшера), кардиоинтервалографию, анализ амбулаторных карт развития детей (форма № 112/у).

Оценку клинического статуса детей выполняли по результатам анализа протоколов осмотров педиатра, гастроэнтеролога, невролога, оториноларинголога, офтальмолога, эндокринолога, врача ЛФК, аллерголога-иммунолога<sup>8</sup>. Изучение результатов лабораторного обследования проводили по протоколам общеклинических, биохимических, иммунологических и иммуноферментных исследований<sup>9</sup>.

Анализ информации выполняли в пакете статистического анализа Statistica 6.0 и пакете статистических функций Microsoft Excel 2010. Математическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью параметрических методов статистики, предварительно оценивали соответствие полученных результатов закону нормального распределения. Для оценки достоверности различий полученных данных использовались критерии Стьюдента и Фишера. Статистическая обработка результатов социологических исследований выполнялась путем расчета и сравнения среднеарифметических значений, определения частотных и структурных характеристик. Проверка достоверности различий социологических показателей проводилась по критериям возраста и места обучения детей с использованием непараметрических критериев Краскела – Уоллеса и Манна – Уитни. Оценку влияния образовательного процесса, школьного питания, химических загрязнителей и социально-экономических факторов на антропометрические показатели, соматическое здоровье и психологическое состояние учащихся выполняли с применением метода однофакторного логистического регрессионного моделирования зависимостей «доза – вероятность ответа (эффект)» с оценкой значимости моделей по критерию Фишера ( $F$ ) с указанием константы ( $b_0$ ), коэффициента регрессии ( $b_1$ ) и коэффициента детерминации Nagelkerke ( $R^2$ ). Статистически значимыми считали различия при уровне  $p \leq 0,05$ . Общий вид логистической регрессионной модели:

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

где  $p$  – вероятность отклонения ответа от нормы;  $x$  – уровень экспозиции;  $b_0$ ,  $b_1$  – параметры математической модели.

Оценка совокупного влияния организации образовательного процесса, школьного питания и антропогенных контаминантов проводилась методом, основанным на теории нечеткой логики (нечетких

<sup>6</sup> СанПиН 2.3/2.4.3590-20. Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/566276706> (дата обращения: 19.10.2022).

<sup>7</sup> Химический состав российских пищевых продуктов: справочник / под ред. член-корр. МАИ, проф. И.М. Скурихина и академика РАМН, проф. В.А. Тутельяна. – М.: ДеЛи принт, 2002. – 236 с.

<sup>8</sup> Исследования выполнены врачами-специалистами ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

<sup>9</sup> Исследования выполнены специалистами отделов клинических, цитогенетических и иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».



множеств). Каждый фактор оценивали интервальными значениями для определения его принадлежности к диапазону шкалированного параметра. Для оценки степени влияния каждого из трех групп показателей на здоровье учащихся использовали шкалу на отрезке величин от 0 до 1, градирующую уровень индекса потенциальной опасности с учетом весовых вкладов отдельных показателей ( $I_{pdj}$ ) и группы в целом ( $I_{pdj}$ ) в итоговый результат. Значения весовых вкладов школьного питания, образовательного процесса и химических факторов среды обитания в тяжесть потенциальных нарушений биологического статуса школьников принимали равными: 0,4; 0,5; 0,1, а I, II, III уровней образования – 0,3; 0,2; 0,5 соответственно. Индекс потенциальной опасности ( $I_{pd}$ ) рассматривали как основную количественную величину вкладов отдельных показателей, используемую для оценки интегрального индекса ( $I_{pdk}$ ), и определяли как сумму произведений индексов потенциальной опасности каждой группы показателей ( $I_{pdj}$ ) и их весового вклада в тяжесть потенциальных нарушений биологического статуса школьников ( $V_g$ ). При расчетах степени принадлежности значения индекса потенциальной опасности к определенному диапазону шкалы метод использования множеств предполагал наличие нечетких границ диапазонов, размытых на  $\pm 20\%$ , в результате чего значения соседних диапазонов шкалы могли пересекаться. Каждый диапазон значений показателей представлял собой трапециевидное нечеткое число с функцией принадлежности к определенному диапазону шкалы. Основным инструментом реализации метода являлась функция принадлежности  $\mu(x)$  трапециевидному нечеткому числу, которое задавалось четверкой чисел ( $a_1, a_2, a_3, a_4$ ). В общем виде функция принадлежности значения показателя  $x$  к конкретному трапециевидному числу задавалась формулой

$$\mu(x) = \begin{cases} 0, & \text{если } x < a_1, \\ \frac{x-a_1}{a_2-a_1}, & \text{если } a_1 \leq x < a_2, \\ 1, & \text{если } a_2 \leq x \leq a_3, \\ \frac{x-a_4}{a_3-a_4}, & \text{если } a_3 < x \leq a_4, \\ 0, & \text{если } x > a_4. \end{cases} \quad (2)$$

Величина  $\mu(x)$  отражала принадлежность диапазона значения показателя к диапазону шкалы индекса потенциальной опасности.

При оценке индекса потенциальной опасности по группе химических факторов для каждого показателя определяли вид негативного ответа здоровью в соответствии Руководством Р 2.1.10.1920-04 и МУ 2.1.10.3014-12, а также с иными релевантными научными данными. Присвоение ранга негативному ответу (классу болезней в соответствии с МКБ-10 от

A00 до R99) –  $l$  производили с учетом его тяжести, ранжированной в диапазоне значений от 0 до 1. Определение веса (частоты встречаемости) каждого ранжированного по степени тяжести класса болезни в совокупном негативном ответе ( $W_l$ ) осуществляли по правилу Фишберна:

$$W_l = \frac{2(K-l+1)}{(K+1)K}, \quad (3)$$

где  $W_l$  – вес ранжированного класса болезни в совокупном негативном ответе;  $K$  – общее количество классов болезней, установленных в совокупном негативном ответе;  $l$  – ранг негативного ответа (класса болезни) по степени тяжести.

Установленный вес каждого класса болезней ( $W_l$ ) распространялся на вес каждого показателя указанного класса, участвующего в формировании совокупного негативного ответа ( $G_i$ ). Для оценки индекса потенциальной опасности по группе факторов школьного питания и образовательного процесса устанавливался вес каждого показателя ( $G_i$ ) по формуле

$$G_i = \frac{1}{m}, \quad (4)$$

где  $m$  – количество всех рассматриваемых показателей в группе.

$$w_j = \sum_i G_i \cdot \mu_{ji}, \quad j = 1, 2, 3, 4, 5, \quad (5)$$

где  $w_j$  – доля показателей, относящихся к определенному индексу потенциальной опасности (или к  $k$ -му шкалированному диапазону индекса потенциальной опасности и его рангу), от общего количества показателей группы;

$G_i$  – вес каждого показателя, участвующего в формировании совокупного негативного ответа;

$\mu_{ji}$  – значение функции принадлежности каждого показателя к  $j$ -му шкалированному диапазону индекса потенциальной опасности и его рангу.

Расчет величины индекса для каждой группы показателей ( $I_{pdj}$ ) с учетом их долевого вклада в формирование всех видов негативного ответа осуществляли по формуле

$$I_{pdj} = \sum_{j=1}^5 \bar{I}_j \cdot w_j, \quad (6)$$

где  $I_{pdj}$  – величина индекса для каждой группы показателей с учетом их долевого вклада в формирование всех видов негативного ответа;

$\bar{I}_j$  – середина каждого диапазона шкалы значений индекса потенциальной опасности, обусловленного воздействием каждой группы показателей;

$w_j$  – доля показателей, относящихся к определенному индексу потенциальной опасности (или



к  $k$ -му шкалированному диапазону индекса потенциальной опасности и его рангу), от общего количества показателей группы.

Интегральный индекс потенциальной опасности ( $I_{pdk}$ ) по всем группам показателей рассчитывали по формуле

$$I_{pdk} = \frac{1}{V_g} \sum_{p=1}^5 I_{pdj} \cdot V_g, \quad (7)$$

где  $I_{pdj}$  – значение величины индекса для каждой группы показателей с учетом их долевого вклада в формирование всех видов негативного ответа;

$V_g$  – весовой вклад группы в интегральный индекс потенциальной опасности;

$\bar{V}_g$  – средний весовой вклад групп в интегральный индекс.

Индексы оценивались отдельно по уровням образования, по каждому фактору, по группе факторов и по школе в целом. Полученные показатели определяли категорию школы по степени потенциальной опасности для здоровья школьников.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ организации образовательного процесса показал, что во всех типах изучаемых школ имели место нарушения СанПиН 2.4.3648-20<sup>10</sup>. Однако организация образовательного процесса в МАОУ, реализующих углубленные программы обучения, в отличие от типовых общеобразовательных школ, характеризовалась повышением в 1,4 раза интенсивности учебной нагрузки и нерациональным использованием электронных средств обучения, а режим образовательного процесса являлся в 1,4–1,9 раза более напряженным.

Оценка качества атмосферного воздуха и воздуха закрытых помещений показала, что во всех МАОУ присутствовал толуол и этилбензол, имелось повышенное (относительно ПДК<sub>сс</sub> = 0,01 мг/м<sup>3</sup>) содержание фенола и формальдегида: в 1,6–1,7 раза – в атмосферном воздухе (0,0162 ± 0,0022–0,0168 ± 0,0034 мг/м<sup>3</sup>) и в 1,2–2,0 раза – в воздухе помещений школ (0,0124 ± 0,0025–0,02136 ± 0,0044 мг/м<sup>3</sup>),  $p < 0,001$ .

В ходе оценки качества питьевой воды в обеих изучаемых группах школ установлено несоответствие требованиям СанПиН 1.2.3685-21<sup>11</sup>. Содержание хлороформа (0,138 ± 0,01 и 0,186 ± 0,007 мг/м<sup>3</sup>) и формальдегида (0,123 ± 0,004 и 0,094 ± 0,002 мг/м<sup>3</sup>) в питьевой воде превысило ПДК (0,06 и 0,05 мг/м<sup>3</sup>

соответственно) ( $p < 0,001$ ). В школах наблюдения концентрация хлороформа (0,138 ± 0,01 мг/м<sup>3</sup>) была в 1,4 раза ниже, а формальдегида (0,123 ± 0,004 мг/м<sup>3</sup>) и марганца (0,093 ± 0,0015 мг/м<sup>3</sup>) – в 1,3 и 28,2 раза соответственно выше аналогичных показателей школ сравнения (0,186 ± 0,007; 0,094 ± 0,002; 0,0033 ± 0,0004 мг/м<sup>3</sup> соответственно,  $p < 0,001$ ).

Изучение содержания химических веществ в биосредах детей показало превышение во всех МАОУ в 1,5–5,0 раза региональных фоновых уровней по фенолу (0,0100 ± 0,0036 мкг/мл) и в 2,2–16,8 раза – по формальдегиду (0,0050 ± 0,0014 мкг/мл) на всех уровнях образования (0,0150 ± 0,0050–0,0502 ± 0,0073 и 0,0110 ± 0,0007–0,0840 ± 0,0310 мкг/мл соответственно;  $p < 0,001$ ). В биосредах учащихся школы I типа установлено присутствие бензола и толуола; II типа – превышение референтных значений хрома (0,0027 ± 0,00199 мкг/мл) в 1,4–1,8 раза: 0,0037 ± 0,0005–0,0049 ± 0,0010 мкг/мл ( $p < 0,001$ ), обнаружены бензол, толуол, хлороформ; III типа – в 1,9–2,7 раза превышен референтный уровень хрома: 0,0052 ± 0,0005–0,0072 ± 0,0008 мкг/мл ( $p < 0,001$ ), установлена контаминация биосред бензолом, толуолом, хлороформом; IV типа – выявлены бензол и этилбензол; V типа – бензол, толуол и хлороформ.

Сравнительная гигиеническая оценка питания показала, что в меню всех школ нарушено соотношение макронутриентов относительно норматива (1:1:4). Наиболее согласуется с рекомендуемым уровнем питание детей школы IV типа (1:1,1:3,8); в питании детей школы I типа имеет место дефицит всех нутриентов – 0,8:0,7:2,6; в школах II (1,6:1,6:5,0), III<sup>12</sup> (1,4:1,5:4,3) и V (1,4:1,3:4,8) типов – превышение. Минимальный дефицит микронутриентов определен в школе I типа (кальций, витамин А), максимальный – в школе III типа (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, С, А, железо, кальций, магний, фосфор). Следует отметить, что в рационах питания учащихся всех учебных заведений имел место недостаток кальция.

Установлено, что при максимальном (76,0–92,2 %) вкладе домашнего питания в формирование суточного набора продуктов у учащихся большинства МАОУ имело место превышение потребления колбасных (в 1,7–2,0 раза), макаронных (в 1,4–1,5 раза), кондитерских изделий (в 7,8–8,0 раза) и недостаточное потребление (в 1,6–3,8 раза) овощей, фруктов, рыбы, круп; трехразовое питание в школе III типа обеспечивало максимальное приближение к рекомендуемому суточному набору продуктов.

<sup>10</sup> СанПиН 2.4.3648-20. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям воспитания и обучения, отдыха и оздоровления детей и молодежи / утв. постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.09.2020 № 28. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 54 с.

<sup>11</sup> СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (дата обращения: 19.10.2022).

<sup>12</sup> Сопоставление рационов питания школы III типа проводилось в соответствии с требованиями, предъявляемыми к образовательным организациям кадетского типа и кадетской направленности.

Изучение социальных факторов и образа жизни учащихся показало, что уровень доходов семей учеников инновационных школ существенно выше, а количество родителей с высшим образованием больше, чем в типовых школах. Для учащихся инновационных школ характерна большая дополнительная образовательная и спортивная нагрузка – до 3,5 раза.

Сравнительная оценка физического развития школьников показала, что для учащихся школы I типа характерен гармоничный вариант, который встречался на первых двух уровнях образования в 1,8–2,4 раза чаще, чем в школах сравнения; вместе с тем к III уровню относительный риск развития по дисгармоничному типу до 4,0 раза превышал аналогичный в типовой школе. Для детей школы II типа характерно соответствие роста, веса, данных кистевой динамометрии возрастным нормам; в то же время относительный риск развития к завершению обучения высокорослости более чем в 6,0 раза превышал аналогичный в группе сравнения. Детей школы III типа отличали средние показатели веса, развитая грудная клетка и тенденция к увеличению в 1,6 раза показателей экскурсии грудной клетки к III уровню обучения, при этом риск развития избытка массы тела у выпускников школы III типа в 3,0 раза превышал аналогичный в группе сравнения. Для учащихся III уровня обучения типовых общеобразовательных школ характерны средние показатели роста, однако формирование у каждого третьего подростка избытка массы тела ( $p = 0,02$ ).

Оценка нутритивного статуса выявила в типовых МАОУ к III уровню обучения увеличение в 2,0–2,3 раза числа детей с ИМТ и долей ЖМ, превышающих в 1,4–1,8 раза норму; одновременно низкие значения СММ и АКМ регистрировались у 14,0–27,6 % и 25,6–31,0 % соответственно, в то время как на первых двух уровнях – лишь в единичных случаях. Для учащихся школы I типа характерно снижение к старшим классам до 2,5 раза показателей ИМТ и доли ЖМ на фоне повышения в 1,3–2,6 раза значений ФУ, АКМ, СММ. Учащихся школы II типа отличала физическая активность на протяжении всех уровней образования, о чем свидетельствует в 1,6–2,3 раза более частая регистрация повышенных значений СММ и увеличение в 3,2 раза с возрастом числа детей с нормальными значениями СММ. Результаты БИА в школе III типа показали лучшую, чем у детей типовых МАОУ, физическую подготовку и двигательную активность, что подтверждается в 1,2–1,8 раза большими значениями АКМ, СММ, ФУ.

Анализ результатов ЭЭГ учащихся обеих групп исследования выявил снижение с возрастом частоты нарушений биоритмики головного мозга. В типовых МАОУ к третьему уровню обучения число случаев дисфункций не превышало 10,0 и 7,6 % соответственно, в то время как у учащихся школ I и II типов наблюдалась тенденция к скачкообразной динамике: стабилизация биоэлектрической активности мозга у большинства детей ко второму уровню образования

(86,4–100,0 %) и дестабилизация у 23,8–26,0 % учеников на третьем уровне. Относительный риск увеличения числа детей школы I типа с отклонениями от нормы на третьем уровне обучения в 3,8 раза превышал аналогичный в школе сравнения. В школе III типа в начале обучения доля детей с показателями ЭЭГ, соответствующими и не соответствующими возрастной норме, составляла 50,0 %. К III уровню задержка созревания корковой ритмики регистрировалась лишь у 13,3 % учеников, однако относительный риск сохранения дисфункции биоэлектрической активности мозга у детей школы III типа был в 1,8 раза выше, чем в группе сравнения.

Данные психологического тестирования выявили у детей школ I, II и III типов на первом уровне образования в 1,2–2,9 раза меньшие значения показателей стресса и тревожности, чем у учащихся типовых МАОУ, и большие – когнитивной гибкости. Сопоставление данных тестирования в начале и в конце учебного года показало снижение результативности тестирования у детей всех типов исследуемых школ. В большей степени разница в показателях характерна для учащихся школ I и III типов (до 2,8 раза). Дети школ, реализующих углубленные общеобразовательные программы, демонстрировали в 1,2–2,9 раза более устойчивый характер рабочей памяти, но значительное повышение показателей стресса, тревожности, переутомления и избыточного возбуждения к старшим классам. Относительный риск увеличения числа детей с признаками психологического стресса на третьем уровне обучения в школе I типа в 12,0 раза превышал аналогичный показатель группы сравнения; в школе II типа – более чем в 4,0 раза.

Результаты оценки функционального состояния вегетативной нервной системы выявили преобладание эйтонического варианта исходного вегетативного тонуса (ИВТ) у детей обеих групп на всех ступенях образования. В школе I типа частота регистрации детей с эйтонией к старшим классам уменьшалась в 1,6 раза (с 67,6 до 41,7 %); относительный риск повышения числа детей с ваготоническим вариантом ИВТ на третьем уровне обучения в 2,0 раза превышал показатель группы сравнения. Доля учащихся с симпатико-тоническим типом ВР в типовых МАОУ и школе III типа по мере взросления детей сохранялась на одном уровне, в то время как в школе I и II типов имела тенденцию к снижению в 1,3–1,8 раза. У учащихся школ, реализующих углубленные общеобразовательные программы, наблюдалось увеличение к выпускным классам до 4,0 раза числа случаев регистрации асимпатико-тонического типа ВР (с 0,0–5,9 до 15,4–23,8 %).

Анализ заболеваемости учащихся показал во всех образовательных организациях к старшим классам рост в 3,1–5,2 раза случаев регистрации патологии глаза (с 7,7–18,2 до 23,5–71,6 %), что в большей степени характерно для учащихся школы I типа (71,6 %), в меньшей – III типа (23,0 %). Для учеников школы I типа характерен рост в 1,7 раза патологии

нервной системы (с 54,2 до 89,5 %). Во всех остальных школах отмечена тенденция к увеличению заболеваемости болезнями эндокринной системы (с 35,4–77,1 до 45,1–89,5 %). Дети типовых МАОУ демонстрировали к третьему уровню образования в 1,2–3,1 раза более высокий уровень соматической заболеваемости по большинству классов болезней.

Анализ распределения учащихся по группам здоровья выявил в группе наблюдения на первом и втором уровнях образования в 1,2–1,8 раза меньшее количество детей с 1-й и 2-й группами здоровья и в 1,8–2,5 раза большее – с 3-й группой, чем в группе сравнения. На втором уровне образования относительный риск увеличения числа детей с 3-й группой здоровья в школах, реализующих углубленные образовательные программы, более чем в 3,0 раза превышал показатель группы сравнения; на третьем уровне – в 1,9 раза.

Оценка закономерностей формирования негативных эффектов по результатам лабораторных исследований показала, что в случаях, когда факторы образовательного процесса превышали нормативные значения, содержание химических веществ в атмосферном воздухе, воздухе учебных помещений, питьевой воде и биосредах – предельно допустимые концентрации и значения фоновых / референтных уровней, при этом баланс макро-, микро- и калорийность школьного питания не соответствовали возрастным нормам, а социальные факторы не отвечали в полной мере физиологическим потребностям учащихся, у школьников развивался дисбаланс нейроэндокринной и нейровегетативной регуляции ( $R^2 = 0,26–0,31$ ), нарушения окислительно-антиоксидантных процессов ( $R^2 = 0,10–0,22$ ), разбалансированность основных видов обмена ( $R^2 = 0,13–0,89$ ) и формировался вторичный транзиторный иммунодефицит на фоне сенсibilизации ( $R^2 = 0,10–0,68$ ). Дисбаланс нейроэндокринной и нейровегетативной регуляции у детей группы наблюдения проявлялся в 1,4 раза более низким уровнем серотонина, кортизола, в 1,2 раза –  $T_4$  свободного, в 1,7 раза – ацетилхолина и в 2,0 раза более высоком содержании ТТГ. Нарушение окислительно-антиоксидантного гомеостаза характеризовалось снижением АОА в 1,9 раза чаще, чем в группе сравнения, повышением в 2,9 раза уровня МДА и до 4,4 раза  $\Delta$ -АЛК. Расстройство основных видов обмена сопровождалось билирубинемией, гипергликемией и снижением процессов ремоделирования костной ткани и встречалось в 1,3–1,5 раза чаще в группе наблюдения. Вторичные иммуносупрессивные состояния манифестировали повышением в 1,2–1,4 раза показателей сенсibilизации на фоне снижения в 1,2–1,6 раза количества лимфо- и моноцитов, СД19, содержания IL-4 и активности фагоцитоза.

Оценка влияния комплекса факторов на параметры компонентного состава тела учащихся показала, что повышенные концентрации фенола и хрома снижают вероятность формирования физиологического уровня АКМ, в то время как поступление с пищей железа, витаминов С и В<sub>1</sub> в возрастных дозиров-

ках – повышают. Вероятность физиологического формирования СММ повышается при сбалансированном поступлении с питанием кальция, магния, фосфора и белка и снижается при повышенном содержании в крови никеля и формальдегида. Формирование АКМ и СММ снижается при увеличении учебных нагрузок. Развитие ТМ на первом уровне достоверно снижает повышение монотонности нагрузок и напряженности учебного труда, на втором уровне – сокращение продолжительности перемен, уменьшение индекса восстановления, а также повышение в крови уровня хрома и формальдегида. На третьем уровне образования на формирование ТМ значимое влияние оказывает дефицит магния и белка в школьном питании. Показатели основного обмена в большей степени снижают повышенные учебные нагрузки, снижение продолжительности перемен и показателя индекса восстановления, а также увеличение концентрации хрома и формальдегида в крови. Повышают вероятность накопления ЖМ и увеличения ИМТ снижение учебной нагрузки и ее интеллектуальной составляющей, сокращение продолжительности перемен, в то время как повышение концентрации хрома в крови снижает данные показатели. На первых уровнях образования повышенное содержание бензола в крови детей повышает вероятность избыточного накопления ЖМ. Адекватное потребление белков, жиров и углеводов приобретает особую значимость на втором и третьем уровнях образования. Показатели роста на первом уровне снижают повышенное содержание свинца и никеля в крови, в то время как на втором и третьем уровнях вероятность соответствия ростовых показателей возрастной норме повышается при соблюдении нормативов питания по содержанию кальция, фосфора, железа, витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, С.

Оценка влияния комплекса факторов на структуру заболеваемости учащихся показала, что на манифестацию заболеваний сердечно-сосудистой системы максимальное влияние оказывает повышенное содержание в крови детей бензола, никеля, свинца, увеличение учебных нагрузок и индекса дефицита восстановления, сокращение перемен. Повышает вероятность развития заболеваний нервной системы сверхнормативная калорийность школьного питания, дефицит магния, витамина В<sub>1</sub>, увеличение монотонности учебного труда, дневной учебной и эмоциональной нагрузок, а также повышенное содержание в крови свинца, формальдегида и фенола. Вероятность развития болезней мочеполовой, пищеварительной и дыхательной систем увеличивается в условиях присутствия в крови хлороформа и превышения допустимых концентраций никеля, формальдегида, хрома, свинца и фенола. Развитие патологии пищеварительной системы могут провоцировать: монотонность учебного труда, увеличение дневной учебной нагрузки и индекса дефицита восстановления, сокращение продолжительности перемен, а также дефицит магния, белка, витамина С

и избыток жиров. Вероятность развития болезней органов дыхания повышают монотонность и напряженность учебного процесса, увеличение числа уроков, а также наличие в биосредах толуола. Частота манифестации заболеваний глаза возрастает при повышении концентрации формальдегида в крови, дефиците в школьном питании витаминов А и С, а также при увеличении эмоциональных, интеллектуальных нагрузок и рекомендуемого количества уроков в день. Развитие заболеваний кожи и подкожной клетчатки провоцирует превышение референтных уровней хрома и никеля в крови, а также повышение монотонности, напряженности учебного процесса и дневной учебной нагрузки. Установлена связь развития заболеваний опорно-двигательного аппарата с превышением в школьном питании общей калорийности блюд и углеводного компонента, дефицитом витамина С, увеличением количества уроков в день, напряженности учебного труда, его интеллектуальной составляющей, а также уровнем свинца и марганца. На заболевания эндокринной системы оказывают влияние превышение углеводной составляющей, дефицит белка, витаминов С и В<sub>1</sub> в школьном питании и сокращение продолжительности перемен.

Оценка влияния комплекса факторов на результаты психологического тестирования учащихся продемонстрировала, что повышение учебной нагрузки, длительности учебного времени, монотонности учебного процесса, возрастание интеллектуальных и эмоциональных нагрузок снижают зрительно-пространственную краткосрочную память, вместе с тем снижение индекса дефицита восстановления и увеличение длительности перемен ее улучшают. Эффективность когнитивных процессов снижает повышение длительности учебного времени, а также сокращение перемен, увеличение интеллектуальной и дневной учебной нагрузки. Оценка влияния антропогенных загрязнителей продемонстрировала снижение когнитивных функций учащихся на всех уровнях образования при повышении в крови концентрации марганца, свинца, никеля, фенола и хлороформа. Установлено, что повышение концентрации никеля на первом уровне, фенола и хлороформа – на втором уровне, марганца, никеля – на третьем уровне снижает зрительно-пространственную краткосрочную память. Повышение концентрации магния, никеля, свинца, фенола и контаминация хлороформом увеличивают вероятность снижения скорости психологических реакций на всех ступенях образования. Оценка влияния питания на результаты психологического тестирования показала снижение гибкости когнитивных процессов при дефиците в школьном питании белка, кальция, железа, витаминов С, В<sub>1</sub>, избытке углеводов и превышении общей калорийности блюд. Зрительно-пространственную память детей ухудшает дефицит кальция, витаминов С, А, В<sub>2</sub>, белка, сверхнормативное потребление жиров. Время реакции при прохождении психологического тестирования достоверно снижает дефицит кальция, железа, магния, витамина С, белка и пре-

вышение углеводного компонента. Установлена зависимость снижения когнитивных функций от увеличения напряженности внешкольного учебного процесса на всех уровнях образования, в то время как увеличение двигательной активности повышает гибкость когнитивных процессов. Результативность рабочей памяти имеет прямую зависимость от повышения социально-экономического уровня семьи, однако доля данного фактора в числе прочих на всех уровнях составляет не более 6,0–10,0 %.

Таким образом, основными детерминантами негативного влияния образовательного процесса на биологический статус школьников являются: повышение напряженности, монотонности учебного труда, интеллектуальных нагрузок, сокращение длительности перемен и индекса дефицита восстановления; среди факторов питания – избыток жиров, углеводов, общей калорийности, дефицит белка, микронутриентов; среди химических факторов – повышенное содержание в биосредах марганца, свинца, хрома, никеля, фенола, формальдегида, присутствие в биосредах ароматических углеводородов.

На основе метода нечеткой логики определены величины, структурирован и классифицирован индекс потенциальной опасности воздействия факторов образовательного процесса и среды обитания на морфофункциональный, соматический и психологический статус школьников. Для школы I типа индекс потенциальной опасности, связанной с нарушениями в школьном питании, на первом уровне образования составил  $I_{pdj} = 0,065$ , на втором и третьем уровнях –  $I_{pdj} = 0,033–0,082$ ; в целом по трем уровням образования его значение достигало  $I_{pdj} = 0,180$  (пренебрежимо малая – низкая опасность). Индекс потенциальной опасности, обусловленной нарушениями в организации образовательного процесса, на первом уровне составлял  $I_{pdj} = 0,087$ , на втором –  $I_{pdj} = 0,052$ , на третьем уровне –  $I_{pdj} = 0,123$ ; в целом по трем уровням образования –  $I_{pdj} = 0,262$  (низкая опасность). Индекс потенциальной опасности, сопряженной с антропогенными загрязнителями, на первом и втором уровнях образования составил  $I_{pdj} = 0,005–0,003$  с тенденцией повышения на третьем уровне до  $I_{pdj} = 0,008$ ; в целом по трем уровням образования –  $I_{pdj} = 0,016$  (пренебрежимо малая опасность) (таблица).

Интегральный индекс потенциальной опасности многокомпонентного влияния школьного питания, учебного процесса и антропогенных загрязнителей на первых двух уровнях образования составил  $I_{pdk} = 0,39$  (средне-низкая), на третьем уровне –  $I_{pdk} = 0,46$  (средняя). В школе I типа на каждом уровне образования интегральный индекс потенциальной опасности превышал безопасный ( $I_{pd} < 0,15$ ) в 2,6–3,1 раза и в целом с первого уровня к третьему повышался в 1,2 раза. Общий интегральный индекс потенциальной опасности нарушений биологического статуса учащихся всех уровней образования школы I типа составил  $I_{pdk} = 0,47$  (средний), что в 3,0 раза превышает границу безопасного уровня (рисунок).

## Индексы по степени потенциальной опасности нарушений биологического статуса учащихся школ различного типа

Фактор риска	Школа I типа			Школа II типа			Школа III типа			Школа IV типа			Школа V типа		
	Уровень образования														
Школьное питание	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Белки, г	0,06	0,05	0	0	0	0	0,04	0,03	0,05	0	0,04	0	0	0,03	0
Жиры, г	0	0,04	0,07	0,07	0,07	0,07	0,03	0,03	0,04	0,1	0,03	0,07	0,10	0,05	0,07
Углеводы, г	0	0,04	0,06	0,05	0,06	0,06	0,04	0,04	0,05	0,1	0,04	0,06	0,10	0,05	0,06
Калорийность, Ккал	0	0,04	0,05	0,07	0,05	0,04	0,04	0,03	0,04	0,1	0,04	0,05	0,10	0	0,05
В1, мг	0,07	0,04	0,05	0,05	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0	0,03	0,05	0	0,05	0,05
В2, мг	0,06	0,03	0,05	0,07	0,06	0,06	0,04	0,03	0,05	0	0,05	0,05	0	0,05	0,05
С, мг	0,06	0,04	0	0	0	0	0,06	0,05	0,06	0,09	0,04	0	0,09	0,05	0
А, мг	0,08	0,05	0	0,06	0	0	0,05	0,05	0,05	0	0,07	0	0	0,03	0
Са, мг	0,06	0,07	0,08	0	0,08	0,08	0,05	0,05	0,05	0	0,06	0,08	0	0,03	0,08
Р, мг	0,06	0,03	0,05	0,07	0,05	0,05	0	0	0	0,08	0,06	0,05	0,08	0,05	0,05
Mg, мг	0,06	0	0	0	0	0	0,04	0,03	0,05	0	0,04	0	0	0,04	0
Fe, мг	0,05	0	0	0	0	0	0,05	0,04	0,03	0	0,04	0	0	0	0
Итог (Ipd)	0,54	0,42	0,41	0,43	0,41	0,41	0,46	0,42	0,49	0,46	0,53	0,41	0,46	0,43	0,41
Ipdi по уровню образования	0,065	0,033	0,082	0,052	0,033	0,082	0,054	0,033	0,098	0,055	0,042	0,082	0,055	0,034	0,082
Ipdi по школе в целом	0,180			0,166			0,185			0,180			0,171		
Образовательный процесс															
Перерыв между сменами и факультативными занятиями	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,13	0,09	0,14	0,17	0,17	0,14	0,14	0,15
Большая перемена	0,08	0,08	0,08	0,07	0,07	0,07	0,08	0	0	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,07
Перемены между уроками	0,1	0,1	0,1	0,07	0,07	0,07	0,08	0	0	0,1	0	0	0,1	0,1	0,07
Наполняемость классов, м²	0,08	0,08	0,08	0,06	0,06	0,06	0,06	0,1	0,1	0,06	0,08	0,08	0,06	0,06	0,06
Недельная нагрузка	0,08	0,06	0,07	0,08	0,06	0,07	0,06	0,08	0,08	0,07	0,09	0,08	0,07	0,07	0,06
Дневная нагрузка, уроки	0,08	0,05	0,07	0,08	0,05	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,07	0,07
Итог (Ipd)	0,58	0,52	0,55	0,49	0,45	0,49	0,50	0,38	0,34	0,53	0,49	0,48	0,53	0,51	0,47
Ipdi по уровню образования	0,087	0,052	0,123	0,074	0,045	0,123	0,068	0,038	0,085	0,080	0,049	0,120	0,080	0,051	0,012
Ipdi по школе в целом	0,262			0,242			0,191			0,249			0,142		
Антропогенные контаминанты															
Фенол, мг/дм³	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,01
Толуол, мг/дм³	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Бензол, мг/дм³	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Формальдегид, мг/дм³	0,01	0,01	0,02	0,03	0,02	0,02	0,00	0,00	0,00	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	0,02
Марганец, мг/дм³	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Хром, мг/дм³	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Никель, мг/дм³	0	0,03	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Хлороформ, мг/дм³	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
1,2-дихлорэтан, мг/дм³	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Этилбензол	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Четыреххлористый углерод, мг/дм³	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Свинец, мг/дм³	0,03	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Итог (Ipd)	0,15	0,15	0,16	0,17	0,16	0,16	0,15	0,15	0,15	0,16	0,16	0,16	0,15	0,15	0,16
Ipdi по уровню образования	0,005	0,003	0,008	0,005	0,003	0,008	0,004	0,003	0,007	0,005	0,003	0,008	0,005	0,003	0,008
Ipdi по школе в целом	0,016			0,016			0,014			0,016			0,016		
Интегральный Ipdik по уровню образования	0,39	0,39	0,46	0,34	0,32	0,42	0,34	0,30	0,32	0,36	0,37	0,42	0,35	0,37	0,41
Общий по уровню, %	100,0	4,60 95,30	100,0	16,53 83,47	42,89 57,11	23,85 76,15	2,36 97,64	87,1 21,9	67,43 32,57	100,0	100,0	29,49 70,51	100,0	6,58 93,42	36,17 63,83
Общий интегральный (Ipdik) по школе в целом	0,472			0,425			0,400			0,444			0,435		
Общий по школе, %	100,0			25,46 74,54			50,05 49,95			5,63 94,37			15,2 84,8		

Примечание:



— малая опасность



— низкая опасность



— средняя опасность



— высокая опасность



— очень высокая опасность

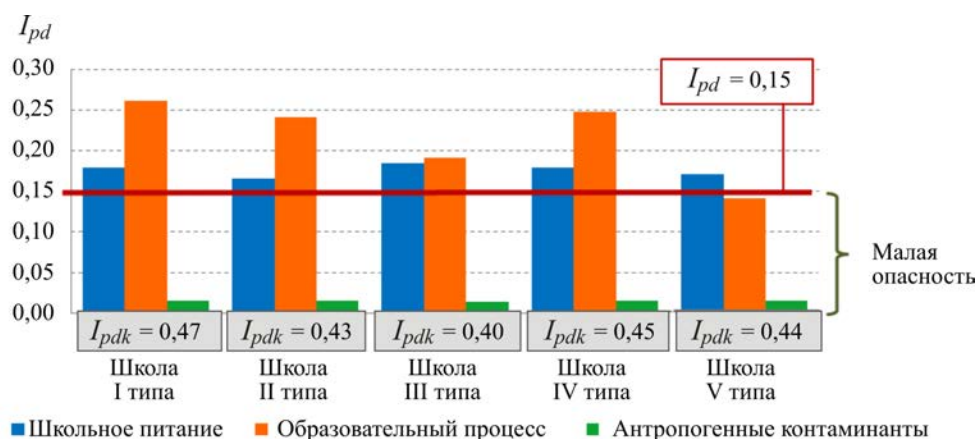


Рис. Профили индексов потенциальной опасности нарушений биологического статуса школьников в условиях сочетанного воздействия комплекса факторов образовательной среды

В школе II типа индекс потенциальной опасности, сопряженной с нарушениями в питании, на первом уровне образования составил  $I_{pdj} = 0,052$ , на втором –  $I_{pdj} = 0,033$ , на третьем уровне –  $I_{pdj} = 0,082$ ; в целом по трем уровням образования его значение достигало  $I_{pdj} = 0,166$  (пренебрежимо малая – низкая опасность). Индекс потенциальной опасности, связанной с факторами образовательного процесса, составил на первом уровне образования  $I_{pdj} = 0,074$ , на втором –  $0,045$ , на третьем –  $I_{pdj} = 0,123$ ; в целом по трем уровням образования –  $I_{pdj} = 0,242$  (пренебрежимо малая – низкая опасность). Индекс потенциальной опасности, обусловленный антропогенными загрязнителями, на первом уровне имел величину  $I_{pdj} = 0,005$ , на втором –  $I_{pdj} = 0,003$ , на третьем –  $I_{pdj} = 0,008$ ; в целом по трем уровням образования –  $I_{pdj} = 0,016$  (пренебрежимо малая опасность). Интегральный индекс потенциальной опасности нарушений биологического статуса школьников под влиянием всех изучаемых факторов на первом уровне образования составил  $I_{pdk} = 0,34$ , на втором –  $I_{pdk} = 0,32$  (низкая опасность); на третьем уровне его значение возрастало в 1,2–1,3 раза до  $I_{pdk} = 0,42$  (средне-низкая опасность). Интегральный индекс потенциальной опасности для всех учащихся школы II типа составил  $I_{pdk} = 0,43$  (средне-низкая), превышая границу допустимого уровня в 2,9 раза. В школе III типа на первом уровне образования индекс потенциальной опасности, связанный с нарушениями в питании, составил  $I_{pdj} = 0,054$ ; на втором уровне –  $I_{pdj} = 0,033$ ; на третьем уровне –  $I_{pdj} = 0,098$ ; в целом по трем уровням образования его значение достигало  $I_{pdj} = 0,185$  (пренебрежимо малая – низкая опасность). Нарушения в организации образовательного процесса на первом уровне сформировали индекс потенциальной опасности с величиной  $I_{pdj} = 0,068$ , на втором –  $I_{pdj} = 0,038$ , на третьем уровне –  $I_{pdj} = 0,085$ ; в целом по трем уровням образования –  $I_{pdj} = 0,191$  (пренебрежимо малая – низкая опасность). Индекс потенциальной опасности, сопряженной с антропо-

генными загрязнителями, на первом уровне равнялся  $I_{pdj} = 0,004$ , на втором –  $I_{pdj} = 0,003$ , на третьем –  $I_{pdj} = 0,007$ ; в целом по трем уровням образования –  $I_{pdj} = 0,014$  (пренебрежимо малая опасность). Интегральный индекс потенциальной опасности нарушений биологического статуса учащихся при сочетанном влиянии факторов на первом уровне образования составил  $I_{pdk} = 0,34$ ; на втором уровне –  $I_{pdk} = 0,30$ ; на третьем уровне –  $I_{pdk} = 0,32$  (низкая). Интегральный индекс потенциальной опасности для всех учащихся школы III типа составил  $I_{pdk} = 0,40$  (средне-низкая), превышая допустимую границу в 2,7 раза ( $I_{pd} < 0,15$ ). В школе IV типа индекс потенциальной опасности, связанный с несоответствием школьного питания нормативам, составлял  $I_{pdj} = 0,055$  на первом уровне,  $I_{pdj} = 0,042$  – на втором уровне и  $I_{pdj} = 0,082$  – на третьем уровне образования; в целом по трем уровням образования его значение достигало  $I_{pdj} = 0,180$  (пренебрежимо малая – низкая опасность). Индекс потенциальной опасности, связанной с нарушениями в организации учебного процесса, на первом уровне образования достигал  $I_{pdj} = 0,080$ , на втором –  $I_{pdj} = 0,049$ , на третьем –  $I_{pdj} = 0,120$ ; в целом по трем уровням образования –  $I_{pdj} = 0,249$  (пренебрежимо малая – низкая опасность). Индекс потенциальной опасности, сопряженной с антропогенными загрязнителями, на первом уровне равнялся  $I_{pdj} = 0,005$ , на втором –  $I_{pdj} = 0,003$ , на третьем –  $I_{pdj} = 0,008$ ; в целом по трем уровням образования –  $I_{pdj} = 0,016$  (пренебрежимо малая опасность). Интегральный индекс потенциальной опасности одновременного воздействия факторов образовательного процесса и среды обитания составил на первом и втором уровнях  $I_{pdk} = 0,36$  и  $I_{pdk} = 0,37$  соответственно; на третьем уровне  $I_{pdk} = 0,42$  (средне-низкая опасность) – являлся неприемлемым ( $I_{pdk} > 0,15$ ) на всех уровнях образования, возрастая от первого к третьему уровню в 1,2 раза. Интегральный индекс потенциальной опасности для всех учащихся школы IV типа составил  $I_{pdk} = 0,45$  (средняя), превысив гра-

ницу допустимого уровня в 3,0 раза. У учащихся школы V типа индекс потенциальной опасности, сопряженной с нарушениями в школьном питании, составил  $I_{pdj} = 0,055$  на первом уровне образования,  $I_{pdj} = 0,034$  – на втором и  $I_{pdj} = 0,082$  – на третьем; в целом по трем уровням образования его значение достигало  $I_{pdj} = 0,171$  (пренебрежимо малая – низкая опасность). Индекс потенциальной опасности, связанной с нарушениями в организации образовательного процесса, у учащихся первого уровня образования достигал  $I_{pdj} = 0,080$ , на втором –  $I_{pdj} = 0,051$ ; на третьем –  $I_{pdj} = 0,012$  и составлял в целом  $I_{pdj} = 0,142$  (пренебрежимо малая опасность). Индекс потенциальной опасности, обусловленной антропогенными контаминантами, на первом уровне составлял  $I_{pdj} = 0,005$ , на втором –  $I_{pdj} = 0,003$ , на третьем –  $I_{pdj} = 0,008$ ; в целом по всем уровням образования составлял  $I_{pdj} = 0,016$  (пренебрежимо малая опасность). Интегральный индекс потенциальной опасности всех действующих факторов на первом уровне образования составил  $I_{pdk} = 0,35$ , на втором –  $I_{pdk} = 0,37$ , на третьем –  $I_{pdk} = 0,41$  (средне-низкая опасность), возрастая в 1,2 раза к третьему уровню. В целом для всех детей школы V типа интегральный индекс потенциальной опасности риск-индуцирующих факторов образовательного процесса и среды обитания составил  $I_{pdk} = 0,44$  (средне-низкая опасность), что превышает безопасный порог ( $I_{pd} < 0,15$ ) в 2,9 раза.

В целом наибольшую значимость для формирования индекса потенциальной опасности, сопряженной с нарушениями в школьном питании учащихся всех уровней образования, имеет дефицит микронутриентов, особенно витаминов С, В<sub>2</sub>, А, кальция, фосфора, магния и избыток макронутриентов (жиров, углеводов). Среди факторов образовательного процесса наибольший вклад в формирование интегрального индекса потенциальной опасности нарушений здоровья школьников всех уровней образования вносят превышение дневной и недельной учебных нагрузок, сокращение перемен между уроками и факультативными занятиями, повышенная наполняемость классов. Среди антропогенных контаминантов наиболее значимы бензол, толуол, этилбензол и хлороформ. Несмотря на то что их влияние лежит в пределах допустимого уровня –  $I_{pdj} = 0,15–0,16$  (пренебрежимо малая – низкая), при сочетанном воздействии с другими риск-индуцирующими факторами они формируют интегральный индекс потенциальной опасности нарушений биологического статуса учащихся.

Сравнение значений интегрального индекса потенциальной опасности нарушений здоровья школьников всех уровней образования различных

типов школ с диапазонами шкалы показало, что его величины ( $I_{pdk} = 0,40–0,47$ ) в 2,7–3,1 раза превышали допустимый уровень ( $I_{pd} \leq 0,15$ ), при этом первое ранговое место по одновременному негативному влиянию риск-индуцирующих факторов принадлежит школе I типа, реализующей углубленную программу образования естественно-научной направленности, второе – типовым средним общеобразовательным школам, третье – школе II типа, четвертое – школе III типа.

#### Выводы:

1. Основными детерминантами негативного влияния образовательного процесса на здоровье школьников являются: превышение напряженности, монотонности учебного труда, интеллектуальных нагрузок, сокращение длительности перемен и индекса дефицита восстановления; среди факторов питания – избыток жиров, углеводов, общей калорийности рациона, дефицит белка и микронутриентов; среди химических факторов – повышенное содержание в биосредах металлов, ароматических углеводородов и альдегидов, хлорорганических соединений.

2. Ведущим риск-индуцирующим фактором у школьников независимо от типа образовательной организации и уровня обучения является организация образовательного процесса ( $I_{pj} = 0,45–0,58$ ) и школьного питания ( $I_{pj} = 0,41–0,54$ ), групповой индекс потенциальной опасности которых достигает максимальных значений ( $I_{pj} = 0,49–0,58$  и  $I_{pj} = 0,46–0,54$  соответственно) на первом уровне образования.

3. Максимальный уровень интегрального индекса потенциальной опасности ( $I_{pdk} = 0,41–0,46$ ), обусловленной сочетанным действием факторов образовательного процесса, школьного питания и антропогенных контаминантов, независимо от типа учебной организации, формируется на третьем уровне обучения.

4. В условиях сочетанного воздействия факторов образовательного процесса и среды обитания максимальный уровень интегрального индекса потенциальной опасности здоровью школьников формируется в образовательных организациях, реализующих углубленные программы обучения естественно-научной направленности ( $I_{pdk} = 0,41$ ), минимальный – в школе кадетского типа ( $I_{pdk} = 0,33$ ).

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственных бюджетных научно-исследовательских работ ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

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



### Список литературы

1. Бузинов Р.В., Аверина Е.А., Унгуриян Т.Н. Влияние условий образовательной среды на состояние здоровья детей дошкольного и школьного возраста на территории Архангельской области // Анализ риска здоровью. – 2015. – № 3. – С. 27–32.
2. Прахин Е.И., Гуров В.А., Пономарева Э.В. Психосоматические особенности детей в медико-педагогическом мониторинге здоровьесформирующей деятельности школ // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 7. – С. 635–641. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-7-635-641
3. Вирабова А.Р., Кучма В.Р., Шклярова О.А. Комплексный подход к использованию ресурсов для здоровьесбережения детей и подростков в личностно-ориентированной образовательной среде современной школы // Антропологическая дидактика и воспитание. – 2022. – Т. 5, № 2. – С. 10–23.
4. High intensity intermittent games-based activity and adolescents' cognition: moderating effect of physical fitness / S.B. Cooper, K.J. Dring, J.G. Morris, C. Sunderland, S. Bandelow, M.E. Nevill // BMC Public Health. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 603. DOI: 10.1186/s12889-018-5514-6
5. Никифорова Н.В. Риск здоровью детей при загрязнении формальдегидом воздушной среды помещений дошкольных учреждений // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь, 2016. – С. 244–247.
6. Гигиена детей и подростков в современной школьной медицине / В.Р. Кучма, С.Г. Сафонкина, В.В. Молдованов, Н.Ю. Кучма // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 11. – С. 1024–1028. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-11-1024-1028
7. Ефимова Н.В., Мыльникова И.В. О влиянии факторов окружающей среды и образа жизни на формирование синдрома вегетативной дисфункции у школьников // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 76–81. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-76-81
8. Романенко С.П. Оценка питания и двигательной активности детей в образовательных организациях кадетского типа // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 1. – С. 63–68. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-63-68
9. Характеристика физического здоровья учащихся современных общеобразовательных организаций / Е.С. Богомолова, М.В. Шапошникова, Н.В. Котова, Т.В. Бадеева, Е.О. Максименко, А.С. Киселева, С.Н. Ковальчук, М.В. Ашина, Е.О. Олюшина // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 9. – С. 956–961. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-9-956-961
10. Проблемы здоровья школьников в современных условиях: индикация риска, методы профилактики / М.А. Лобкис, И.И. Новикова, Ю.В. Ерофеев, М.А. Кузьменко // Современные проблемы гигиены, токсикологии и медицины труда: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященная 90-летию образования ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора. – Омск, 2020. – С. 155–159.
11. Особенности нервно-психического статуса и качества жизни детей и подростков как результат воздействия факторов риска образовательной среды / А.Г. Сетко, Е.А. Терехова, А.В. Тюрин, М.М. Моисеева // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 2. – С. 62–69. DOI: 10.21668/health.risk/2018.2.07
12. Heavy metal quantification of classroom dust in school environment and its impacts on children health from Rawang (Malaysia) / S.Y. Tan, S.M. Praveena, E.Z. Abidin, M.S. Cheema // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. – 2018. – Vol. 25, № 34. – P. 34623–34635. DOI: 10.1007/s11356-018-3396-x
13. Яценко А.К., Транко вская Л.В. Влияние факторов окружающей среды, обучения и воспитания на биологическое развитие детей (обзор литературы) // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 102–107.
14. Погожева А.В., Смирнова Е.А. Роль образовательных программ в области здорового питания как основы профилактики неинфекционных заболеваний (обзор литературы) // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 12. – С. 1426–1430. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-12-1426-1430
15. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking / C.A. Roberto, B. Swinburn, C. Hawkes, T.T.-K. Huang, S.A. Costa, M. Ashe, L. Zwicker, J.H. Cawley, K.D. Brownell // Lancet. – 2015. – Vol. 385, № 9985. – P. 2400–2409. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61744-X
16. Научные основы и технологии обеспечения гигиенической безопасности детей в «цифровой школе» / В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева, М.И. Степанова, П.И. Храмцов, И.Э. Александрова, С.Б. Соколова // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 12. – С. 1385–1391. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-12-1385-1391
17. Методические аспекты оценки потенциального ущерба здоровью школьников / И.И. Новикова, Ю.В. Ерофеев, А.В. Денисов, И.В. Мыльникова // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 10. – С. 1124–1128. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-10-1124-1128
18. Перевалов А.Я., Лир Д.Н. Выбор метода изучения питания детей в организованных коллективах при оценке риска здоровью // Санитарный врач. – 2015. – № 9. – С. 15–21.

*Оценка потенциальной опасности влияния риск-индуцирующих факторов образовательного процесса и среды обитания на соматическое здоровье учащихся школ различного типа / Д.А. Эйфельд, О.Ю. Устинова, Н.В. Зайцева, А.А. Савочкина // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 72–86. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.07*



UDC 614.72

DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.07.eng

Read  
online

Research article

## ASSESSMENT OF POTENTIAL HAZARDS POSED BY INFLUENCE OF RISK-INDUCING ENVIRONMENTAL FACTORS AND FACTORS RELATED TO THE EDUCATIONAL PROCESS ON SOMATIC HEALTH OF SCHOOLCHILDREN IN DIFFERENT SCHOOLS

D.A. Eisfeld<sup>1,2</sup>, O.Yu. Ustinova<sup>1,2</sup>, N.V. Zaitseva<sup>1,2</sup>, A.A. Savochkina<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 University, 15 Bukireva Str., Perm, 614990, Russian Federation

*Contemporary school should create favorable conditions for schoolchildren. The aim of the study was to comparatively analyze risk factors related to the educational process in different schools and to develop a new approach to objective assessment of combined exposure to environmental factors and factors related to the educational process and its influence on schoolchildren's health.*

*The study focused on the following research objects: 1) five different secondary schools, the test ones providing profound educational programs and the reference ones being ordinary secondary schools with the same or lower levels of pollution in environmental objects; 2) quality of components in the school environment (organization of the educational process, quality of meals provided by school, quality of ambient air on a school territory and inside a school, quality of drinking water, socioeconomic conditions); 3) health of 756 schoolchildren. The study was conducted by using sanitary-epidemiological, sanitary-hygienic and sociological methods; clinical and laboratory examinations; chemical analytical tests. Fuzzy logic was applied to estimate combined influence exerted by factors related to the educational process and environmental factors.*

*We established several determinants of negative effects produced by the educational process on schoolchildren's health. They included elevated intensity and monotony of educational and intellectual loads, shorter breaks between classes and recovery index deficiency. Diet-related factors included excess consumption of fats and carbohydrates, overall caloric contents being too high, protein and micronutrient deficiency. Chemical factors were elevated levels of metals, aromatic hydrocarbons, aldehydes, and chlorinated organic compounds in biological media. Risk-inducing factors of schoolchildren, regardless of a school and age, include organization of the educational process ( $I_{pj} = 0.45-0.58$ ) and school meals ( $I_{pj} = 0.41-0.54$ ); the group potential hazard index for these factors reached its peak values in primary school ( $I_{pj} = 0.49-0.58$  and  $I_{pj} = 0.46-0.54$ ). The maximum value of the integral potential hazard index ( $I_{pdk} = 0.41-0.46$ ) caused by combined exposure to factors related to the educational process and environmental factors, regardless of a school type, was detected in senior schoolchildren in school with profound studies of natural sciences ( $I_{pdk} = 0.41$ ); the minimum value was detected in a military school ( $I_{pdk} = 0.33$ ).*

**Keywords:** schoolchildren, health risk factors, educational process, diet, environment, fuzzy sets.

### References

1. Buzinov R.V., Averina E.A., Unguryanu T.N. The impact of learning environment on child health at pre-schools and secondary schools in Arkhangelsk region. *Health Risk Analysis*, 2015, no. 3, pp. 25–31.
2. Prakhin E.I., Gurov V.A., Ponomareva E.V. Psychosomatic characteristics of children according to the results of medical pedagogical monitoring of health-forming activities in schools. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 7, pp. 635–641. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-7-635-641 (in Russian).
3. Virabova A.R., Kuchma V.R., Shklyarova O.A. Integrated approach to the use of resources for the health preservation of children and adolescents in the personally-oriented educational environment of the modern school. *Antropologicheskaya diaktika i vospitanie*, 2022, vol. 5, no. 2, pp. 10–23 (in Russian).

© Eisfeld D.A., Ustinova O.Yu., Zaitseva N.V., Savochkina A.A., 2022

**Darja A. Eisfeld** – Candidate of Biological Sciences, Deputy Director responsible for general issues (e-mail: eisfeld@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-77-06; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-9010>).

**Ol'ga Yu. Ustinova** – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director responsible for Clinical Work (e-mail: ustinova@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-32-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

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

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

4. Cooper S.B., Dring K.J., Morris J.G., Sunderland C., Bandelow S., Nevill M.E. High intensity intermittent games-based activity and adolescents' cognition: moderating effect of physical fitness. *BMC Public Health*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 603. DOI: 10.1186/s12889-018-5514-6
5. Nikiforova N.V. Risk zdorov'yu detey pri zagryaznenii formal'degidom vozdukhnoy sredy pomescheniy doskol'nykh uchrezhdeniy [Health risks for children under exposure to formaldehyde pollution of the air in the premises of pre-school institutions]. *Aktual'nye problemy bezopasnosti i analiza riska zdorov'yu naseleniya pri vozdeystvii faktorov sredy obitaniya: materialy VII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. In: A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva eds. Perm, 2016, pp. 244–247 (in Russian).
6. Kuchma V.R., Safonkina S.G., Moldovanov V.V., Kuchma N.Yu. Hygiene of children and adolescents in modern school medicine. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 11, pp. 1024–1028. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-11-1024-1028 (in Russian).
7. Efimova N.V., Mylnikova I.V. On the question of the impact of environmental factors and lifestyle on the formation of the syndrome of autonomic dysfunction in school children. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. 76–81. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-76-81 (in Russian).
8. Romanenko S.P. Evaluation of nutrition and physical activity of children in educational organizations of the cadet type. *Gigiena i sanitariya*, 2020, vol. 99, no. 1, pp. 63–68. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-63-68 (in Russian).
9. Bogomolova E.S., Shaposhnikova M.V., Kotova N.V., Badeeva T.V., Maksimenko E.O., Kiseleva A.S., Kovalchuk S.N., Ashina M.V., Olyushina E.O. Characteristics of physical health of students of modern educational institutions. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 9, pp. 956–961. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-9-956-961 (in Russian).
10. Lobkis M.A., Novikova I.I., Erofeev Yu.V., Kuz'menko M.A. Problemy zdorov'ya shkol'nikov v sovremennykh usloviyakh: indikatsiya riska, metody profilaktiki [Health problems of schoolchildren in modern conditions: risk indication, methods of prevention]. *Sovremennye problemy gigieny, toksikologii i mediciny truda: materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashchennaya 90-letiju obrazovaniya FBUN «Novosibirskij NII gigieny» Rospotrebnadzora*. Omsk, 2020, pp. 155–159 (in Russian).
11. Setko A.G., Terekhova E.A., Tyurin A.V., Mokeeva M.M. Peculiarities of neuro-psyche state and life quality of children and teenagers formed under influence exerted by risk factors existing in educational environment. *Health Risk Analysis*, 2018, no. 2, pp. 62–69. DOI: 10.21668/health.risk/2018.2.07.eng
12. Tan S.Y., Praveena S.M., Abidin E.Z., Cheema M.S. Heavy metal quantification of classroom dust in school environment and its impacts on children health from Rawang (Malaysia). *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2018, vol. 25, no. 34, pp. 34623–34635. DOI: 10.1007/s11356-018-3396-x
13. Yatsenko A.K., Trankovskaya L.V. Modern view on children's biological development (a literature review). *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 5, pp. 102–107 (in Russian).
14. Pogozheva A.V., Smirnova E.A. Educational programs for the population in the field of the healthy nutrition is the basis for the prevention of non-communicable diseases. *Gigiena i sanitariya*, 2020, vol. 99, no. 12, pp. 1426–1430. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-12-1426-1430 (in Russian).
15. Roberto C.A., Swinburn B., Hawkes C., Huang T.T.-K., Costa S.A., Ashe M., Zwicker L., Cawley J.H., Brownell K.D. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet*, 2015, vol. 385, no. 9985, pp. 2400–2409. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61744-X
16. Kuchma V.R., Sukhareva L.M., Stepanova M.I., Khramtsov P.I., Aleksandrova I.E., Sokolova S.B. Scientific bases and technologies of security hygienic safety of children in the “digital school”. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 12, pp. 1385–1391. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-12-1385-1391 (in Russian).
17. Novikova I.I., Erofeev Yu.V., Denisov A.V., Mylnikova I.V. Methodological aspects of assessment of potential damage to schoolchildren's health. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 10, pp. 1124–1128 (in Russian).
18. Perevalov A.Ya., Lir D.N. Choice of study method of nutrition in children in organized groups while implementing health risk assessment. *Sanitarnyi vrach*, 2015, no. 9, pp. 15–21 (in Russian).

Eisfeld D.A., Ustinova O.Yu., Zaitseva N.V., Savochkina A.A. Assessment of potential hazards posed by influence of risk-inducing environmental factors and factors related to the educational process on somatic health of schoolchildren in different schools. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 72–86. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.07.eng

Получена: 29.06.2022

Одобрена: 07.09.2022

Принята к публикации: 01.12.2022

УДК 614.31: 543.51: 543.544.5.068.7: 543.64  
DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.08

Читать  
онлайн



Научная статья

## ЗАГРЯЗНЕННОСТЬ МИКОТОКСИНАМИ СВЕЖИХ ЯГОД И ПЛОДОВ, РЕАЛИЗУЕМЫХ НА ПОТРЕБИТЕЛЬСКОМ РЫНКЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕГИОНА РОССИИ

И.Б. Седова<sup>1</sup>, З.А. Чалый<sup>1</sup>, Н.Р. Ефимочкина<sup>1</sup>, И.Е. Соколов<sup>1</sup>, В.А. Кольцов<sup>2</sup>,  
Т.В. Жидехина<sup>2</sup>, С.А. Шевелева<sup>1</sup>, В.А. Тутельян<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

<sup>2</sup>Федеральный научный центр имени И.В. Мичурина, Россия, 393774, г. Мичуринск, ул. Мичурина, 30

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

*Появление новых видов токсигенных плесеней в сельскохозяйственных ареалах, недостаточность данных о загрязнении микотоксинами (МТ) отечественных плодов и ягод обосновывают необходимость оценки риска контаминации МТ этой группы растительных продуктов массового потребления.*

*Объекты – свежие плоды и ягоды, представленные на потребительском рынке (185 проб, в том числе 127 – визуально доброкачественных и 58 – имеющих признаки деформации и плесневения). Использована разработанная методика количественного определения МТ на основе ВЭЖХ-МС/МС.*

*Впервые в РФ изучена загрязненность плодов садовой земляники, малины, смородины, черники, голубики, крыжовника, кизила, слив, терна, яблок, груш на наличие 27 МТ, включая малоизученные эмерджентные МТ (ЭМТ), продуцентами которых являются грибы родов Fusarium, Aspergillus, Penicillium и Alternaria.*

*Самыми загрязненными МТ были земляника, крыжовник, черная смородина и малина; наименее загрязненными – красная смородина, яблоки и груши. Наибольшее разнообразие МТ и ЭМТ обнаружено в землянике (23 МТ), крыжовнике (8 МТ), черной смородине (7 МТ) и малине (6 МТ).*

*В землянике выявляли фумонизины В1 и В2, дезоксиниваленол, зеараленон, токсин Т-2, охратоксин А и афлатоксин В1; в малине – патулин; в черной смородине – дезоксиниваленол и зеараленон. В плодах с признаками плесневения перечень выявляемых токсинов расширился за счет обнаружения нескольких видов ЭМТ. В плесневелых ягодах в основном обнаруживали ЭМТ – теназоновую кислоту, загрязненность которой многократно возросла практически во всех видах, за исключением земляники, в которой доминировала пеницилловая кислота.*

*Новые данные о характере контаминации плодов и ягод МТ свидетельствуют о необходимости углубленной гигиенической оценки поступающей на российский рынок продукции на наличие МТ, ЭМТ и их продуцентов. Полученные результаты будут использованы для идентификации опасности на первой ступени оценки риска загрязнения МТ и ЭМТ свежей плодово-ягодной продукции.*

**Ключевые слова:** микотоксины, эмерджентные микотоксины, загрязнение, ягоды, плоды, земляника, малина, ВЭЖХ-МС/МС.

© Седова И.Б., Чалый З.А., Ефимочкина Н.Р., Соколов И.Е., Кольцов В.А., Жидехина Т.В., Шевелева С.А., Тутельян В.А., 2022

**Седова Ирина Борисовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания (e-mail: isedova@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-65; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6011-4515>).

**Чалый Захар Андреевич** – младший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания (e-mail: brew@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-65; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9371-8163>).

**Ефимочкина Наталья Рамазановна** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома (e-mail: karlikanova@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-83; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9071-0326>).

**Соколов Илья Евгеньевич** – младший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий (e-mail: sokolov.iliya1993@gmail.com; тел.: 8 (495) 698-53-68; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2819-6001>).

**Кольцов Владимир Александрович** – кандидат сельскохозяйственных наук, старший научный сотрудник лаборатории передовых послеуборочных технологий (e-mail: kolcov.mich@mail.ru; тел.: 8 (475) 452-07-61; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2841-6126>).

**Жидехина Татьяна Владимировна** – кандидат сельскохозяйственных наук, заведующий отделом ягодных культур (e-mail: berrys-m@mail.ru; тел.: 8 (475) 452-07-61; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9543-7069>).

**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>).

**Тутельян Виктор Александрович** – профессор, академик РАН, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией энзимологии питания, научный руководитель (e-mail: tutelyan@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-46; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-8992>).

Отечественный рынок свежих фруктов и ягод демонстрирует стабильный рост: по данным Росстата в текущем году сбор плодов и ягод превысил прошлогодний уровень на 8,1 % и достиг 2,6 млн т<sup>1</sup>. Развитие интенсивного садоводства и внедрение технологий длительного хранения урожая позволили отечественным производителям снизить зависимость российского рынка от импорта. Повышение доступности культивируемых в стране плодов и ягод привело к росту их потребления.

Фрукты и ягоды составляют значимую часть рациона человека. Они являются важнейшими источниками витаминов, микроэлементов, биологически активных соединений, включая антиоксиданты, способствующие защите организма от окислительных стрессов и препятствующие старению. На основании принципов здорового питания и необходимости увеличения потребления свежих фруктов и ягод приказом Минздрава России утверждены нормы потребления свежих фруктов на человека в количестве 100 кг в год<sup>2</sup>.

При этом хорошо известно, что культивируемые фрукты и ягоды, как и другие сельскохозяйственные растения, подвержены микробному инфицированию и порче в период вегетации, во время сбора и хранения урожая. Основное значение в этих процессах имеют микроскопические грибы родов *Fusarium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Geotrichum*, *Rhizopus*, *Botrytis*, *Cladosporium*, *Sclerotinia*, *Colletotrichum*, *Phytophthora*, многие из которых относятся к продуцентам опасных микотоксинов (МТ) [1–4]. Видовой состав выявляемых грибов может меняться с изменением условий выращивания или хранения, что сопровождается изменениями в спектре МТ [5]. Наряду с известными и контролируемые МТ могут выявляться ранее не учитываемые токсичные грибные метаболиты – эмерджентные МТ (ЭМТ) [6–8], нуждающиеся в дальнейшем изучении и оценке опасности их присутствия в пищевых продуктах. Появление новых и малоизученных штаммов плесеней в сельскохозяйственных ареалах [9–11], недостаточность данных о характере контаминации МТ отечественных плодов и ягод обостряют необходимость изучения характера и уровней загрязненности МТ и ЭМТ этой группы растительных продуктов массового потребления.

Наибольший риск для здоровья населения связан с их хроническим поступлением при потреблении пищевых продуктов. Присутствие МТ в пищевой цепи вызывает серьезную озабоченность у людей из-за их способности вызывать вредные токсические эффекты даже при низких уровнях загрязнения.

В санитарном законодательстве ЕАЭС согласно Техническому регламенту Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции»<sup>3</sup> (ТР ТС 021/2011) в плодовоовощной продукции (яблоки, томаты, облепиха, калина и продукты из них) регламентируется содержание только одного МТ – патулина (ПАТ).

Рост потребления населением Российской Федерации свежих фруктов и ягод непосредственно может быть связан с увеличением нагрузки МТ, которая ранее не оценивалась, в том числе из-за отсутствия доступных высокочувствительных методов их определения. Авторами настоящего исследования разработаны методы количественного анализа широкого спектра МТ [12], которые дали возможность оценить их присутствие в продовольственном зерне и в ряде видов незерновой растительной продукции, включая сухофрукты, кофе, какао, чай, специи и т.п., при различных пороговых значениях от уровня ниже предела обнаружения.

Поскольку с рационами люди подвергаются воздействию разных МТ, которые, как это уже известно, могут вызывать комбинированные неблагоприятные последствия для здоровья [13–15], важно расширять спектр исследований загрязненности свежих фруктов, ягод, овощей и не упускать из виду все обнаруживаемые уровни.

**Цель исследования** – изучение характера и уровней контаминации отечественных плодов и ягод, реализуемых на потребительском рынке РФ, регламентируемыми МТ, их производными и эмерджентными МТ.

**Материалы и методы.** Образцы свежих плодов и ягод были получены из Тамбовской области (Мичуринский и Моршанский районы), часть образцов была отобрана в торговой сети Москвы и Московской области. Всего исследовали 185 образцов зрелых плодов и ягод (яблоки, груши, земляника, малина, смородина черная и красная, кизил, крыжовник, слива, терн, голубика, черника). В качестве объектов исследования выбирали сорта наиболее устойчивые к некарантинным заболеваниям, характерным для культур, возделываемых на территории Тамбовской области.

Для определения содержания МТ использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). В образцах плодово-ягодной продукции определяли содержание МТ, регламентируемых в пищевых продуктах растительного происхождения, – охратоксин А (ОТА), пату-

<sup>1</sup> Валовой сбор плодов, ягод, винограда, чайного листа и хмеля по Российской Федерации (по категориям хозяйств) [Электронный ресурс] // Росстат. – 2022. – URL: <https://rosstat.gov.ru/search> (дата обращения: 06.06.2022).

<sup>2</sup> Об утверждении Рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 августа 2016 г. № 614 (с изм. на 1 декабря 2020 года) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/420374878> (дата обращения: 06.06.2022).

<sup>3</sup> ТР ТС 021/2011. О безопасности пищевой продукции: Технический регламент Таможенного союза [Электронный ресурс] // Евразийская экономическая комиссия. – URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/tr/Pages/PischevayaProd.aspx> (дата обращения: 12.10.2022).

лин (ПАТ), дезоксиниваленол (ДОН), фумонизины В1 и В2 (ФВ1, ФВ2), токсин Т-2, афлатоксин В1 (АФЛ В1), зеараленон (ЗЕН), – их производных и структурных аналогов (афлатоксины В2, G1, G2, токсин НТ-2, β-зеараленол (β-ЗЕЛ). В образцах также определяли загрязненность не регламентированными в настоящее время МТ: пеницилловой кислотой (ПК), ниваленолом (НИВ) и эмерджентными МТ: стеригматоцистином (СТЦ), микрофеноловой кислотой (МФК), монилиформином (МО), цитринином (ЦИТ), энниатинами А и В (ЭНН А и ЭНН В), боверицином (БО), тенуазоновой кислотой (ТНЗ), тентоксином (ТЕН), альтернариолом (АОН), его метиловым эфиром (АМЭ) и альтенуеном (АЛТ).

**Подготовка проб.** Из измельченного и тщательного перемешанного образца в центрифужную пробирку объемом 50 см<sup>3</sup> отбирали навеску массой 10,0 г, добавляли 10 см<sup>3</sup> смеси «ацетонитрил / вода» (80/20) с 1%-ным раствором уксусной кислоты. Экстракцию проводили в течение 30 мин: сначала на шейкере (10 мин), затем в ультразвуковой ванне (10 мин) и вновь на шейкере (10 мин).

Полученный экстракт центрифугировали в течение 5 мин при скорости 7000 об/мин. Отбирали 1 см<sup>3</sup> экстракта в пробирку типа «эппендорф» и добавляли 1 см<sup>3</sup> метанола, перемешивали, вновь цен-

трифугировали и переливали супернатант в хроматографические вials для анализа. Анализ образцов проводили в двух повторностях.

Количественное определение МТ проводили с использованием хромато-масс-спектрометрической системы Waters Xevo с детектированием на масс-спектрометре типа тройной квадруполь (в режиме электрораспылительной ионизации) с подогреваемым источником, контролируемой программным обеспечением MassLynx V4.2. Параметры источника: капиллярное напряжение – 0,5 кВ; напряжение конуса – 3 В; температура источника – 500 °С; температура десольватации – 500 °С; поток газа в конусе – 150 л/ч, поток газа десольватации – 1000 л/ч, поток газа для соударения – 0,15 см<sup>3</sup>/мин, давление небулайзера – 7 Бар. Разделение аналитов осуществляли на колонке, заполненной силикагелем с привитыми группами октадецилсилана (Zorbax SB-C18, 150 × 4,6 мм, 3,5 мкм, размер пор – 80 Å, содержание углерода – 10 %, Agilent). Температура колонки – 30 °С. Температура автосамплера – 4 °С. Скорость потока элюента – 0,5 см<sup>3</sup>/мин. Объем вносимой пробы – 10 мм<sup>3</sup>. В табл. 1 представлены параметры детектирования МТ: в режиме мониторинга множественных реакций (материнский и дочерние ионы, напряжение на фрагменторе и энергии соударения).

Таблица 1

Параметры детектирования МТ методом ВЭЖХ-МС/МС

Аналит	Материнский ион, m/z	Дочерние ионы*, m/z	Напряжение на фрагменторе, В	Энергия соударения, В	Время удерж., мин
<i>В отрицательной полярности</i>					
АМЭ	271,112 [M-H] <sup>-</sup>	<b>255,974</b>	74	22	15,7
		182,992	74	48	
		255,974	74	22	
ПК	169,062 [M-H] <sup>-</sup>	<b>109,982</b>	14	8	8,82
		92,951	14	14	
		125,059	14	8	
ЗЕН	317,445 [M-H] <sup>-</sup>	<b>130,915</b>	82	28	14,75
		174,979	82	24	
		149,045	82	22	
ЦИТ	281,180 [M+CH <sub>3</sub> OH-H] <sup>-</sup>	<b>249,073</b>	2	18	14,43
		205,077	2	26	
		130,063	2	36	
β-ЗЕЛ	313,232 [M-H] <sup>-</sup>	<b>174,120</b>	90	24	13,17
		187,902	90	26	
		130,06	90	34	
ТНЗ	196,217 [M-H] <sup>-</sup>	<b>138,996</b>	54	18	13,73
		111,951	54	24	
МО	96,998 [M-H] <sup>-</sup>	<b>40,913</b>	4	26	3,00
		68,938	4	24	
АОН	257,273 [M-H] <sup>-</sup>	<b>146,978</b>	2	32	12,79
		212,993	2	22	
		185,006	2	28	
ПАТ	153,117 [M-H] <sup>-</sup>	<b>80,941</b>	16	12	7,43
		52,976	16	14	
		108,968	16	10	
ТЕН	413,609 [M-H] <sup>-</sup>	<b>271,176</b>	2	16	13,00
		141,038	2	20	
		108,968	2	22	
НИВ	371,268 [M-CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	<b>281,153</b>	12	14	7,17
		311,167	12	10	
		191,033	12	24	

Окончание табл. 1

Аналит	Материнский ион, m/z	Дочерние ионы*, m/z	Напряжение на фрагменторе, В	Энергия соударения, В	Время удерж., мин
<i>В положительной полярности</i>					
ПК	170,955 [M+H] <sup>+</sup>	<b>125,000</b>	12	12	7,51
		97,050	12	16	
ЦИТ	251,111 [M+H] <sup>+</sup>	<b>233,129</b>	52	16	9,58
		205,060	52	26	
		191,025	52	24	
АМЭ	273,070 [M+H] <sup>+</sup>	<b>184,162</b>	44	36	15,16
		258,123	44	26	
АЛТ	293,202 [M+H] <sup>+</sup>	<b>239,124</b>	2	20	10,24
		257,126	2	14	
ДОН	297,174 [M+H] <sup>+</sup>	<b>249,138</b>	16	10	6,92
		231,135	16	12	
		203,126	16	42	
АФЛ В1	313,047 [M+H] <sup>+</sup>	<b>241,080</b>	56	36	10,44
		284,948	56	22	
		213,132	56	42	
АФЛ В2	315,130 [M+H] <sup>+</sup>	<b>287,104</b>	80	24	10,23
		259,039	80	28	
		243,120	80	36	
МФК	321,306 [M+H] <sup>+</sup>	<b>207,129</b>	4	24	10,65
		159,046	4	32	
		102,965	4	42	
СТЦ	325,140 [M+H] <sup>+</sup>	<b>310,033</b>	82	22	15,05
		253,122	82	42	
		196,927	82	50	
АФЛ G1	329,110 [M+H] <sup>+</sup>	<b>243,058</b>	72	24	9,72
		199,793	72	40	
		283,014	72	24	
АФЛ G2	331,1304 [M+H] <sup>+</sup>	<b>189,067</b>	22	38	9,53
		245,075	22	30	
		217,009	22	34	
ОТА	404,1298 [M+H] <sup>+</sup>	<b>189,067</b>	2	22	10,40
		245,075	2	62	
		217,008	2	34	
ТЕН	415,4022 [M+H] <sup>+</sup>	<b>256,194</b>	60	28	12,06
		302,257	60	12	
		132,081	60	40	
НТ-2	442,3404 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	<b>215,114</b>	16	12	11,56
		302,257	16	6	
		263,188	16	12	
Т-2	484,396 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	<b>305,216</b>	54	12	12,54
		245,191	54	10	
		215,113	54	18	
ЭНН В	640,666 [M+H] <sup>+</sup>	<b>196,140</b>	70	24	19,76
		214,200	70	24	
		186,200	70	38	
ЭНН А	682,730 [M+H] <sup>+</sup>	<b>210,175</b>	90	22	21,91
		228,171	90	24	
		200,171	90	46	
ФВ1	722,634 [M+H] <sup>+</sup>	<b>352,430</b>	18	34	10,03
		334,374	18	40	
ФВ2	706,638 [M+H] <sup>+</sup>	<b>336,447</b>	10	36	12,29
		318,391	10	38	
		354,440	10	32	
БО	784,730 [M+H] <sup>+</sup>	<b>134,089</b>	82	62	20,31
		244,217	82	28	
		262,213	82	22	

Примечание: \* – дочерние ионы, используемые для количественного определения МТ, выделены **жирным** шрифтом; остальные – для качественного подтверждения.

Подвижные фазы для проведения анализа: фаза А – вода – метанол (95 – 5, % об.); Б – метанол – вода (5 – 95, % об.), модифицированы 10 мМ ацетата аммония. Схема градиента в условиях положительной полярности: старт – 10 % Б, 7-я мин – 75 % Б, 17–19-я мин – 100 % Б, с 19,5 по 24-ю мин – уравнивание при 10 % Б; в условиях отрицательной полярности: старт – 0 % Б, 1 мин – 0 % Б, 7-я мин – 70 % Б, 15–19-я мин – 100 % Б, с 19,5 по 22-ю мин – уравнивание при 0 % Б.

Стандартные растворы 27 МТ готовили из сухих стандартов (Sigma-Aldrich; Fermentek, Иерусалим, Израиль). Стандартные растворы хранения готовили в ацетонитриле (АФЛ, СТЦ, ЦИТ, трихотецены групп А и В, ЗЕН и аналоги, ОТА, ПК, ПАТ), метаноле (токсины *Alternaria*, ЭНН А, ЭНН В, БО, МО, МФК) или смеси «ацетонитрил / вода» – 50 / 50 (% об.) – ФВ1, ФВ2 с концентрацией 100 или 500 мкг/мм<sup>3</sup>. Из стандартных растворов готовили мультистандарт и калибровочные растворы. Все растворы хранились при температуре -18 °С.

Для количественного определения МТ использовали внешние градуировки на «чистой» матрице. «Положительные» образцы были разделены на две подгруппы: к первой были отнесены образцы, загрязненные токсинами на уровне выше предела обнаружения метода (ПО), но ниже минимальной определяемой концентрации метода (МОК); ко второй относили образцы, содержание МТ, в которых превышало МОК. ПО и МОК были рассчитаны по 3-σ и 10-σ критериям. Степени извлечения МТ варьировались от 60 до 120 %.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics 23

(Statistical package for social sciences, США) и Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США). Данные по содержанию МТ в пробах всего ряда представляли в виде среднего арифметического (среднее) и 90-го перцентиля (90 %); уровни загрязнения ниже МОК метода были приняты за «0». Данные по содержанию МТ в загрязненных пробах представляли в виде диапазона содержания МТ (диапазон) и среднего арифметического (среднее).

**Результаты и их обсуждение.** Изучены частота обнаружения и уровни загрязнения МТ 185 сортообразцов свежих плодов и ягод. В зависимости от вида культуры состав и количество выявленных в них МТ существенно различались. Наиболее загрязненными МТ ягодами являлись земляника, черная смородина и малина.

Как представлено в табл. 2, в **землянике** были обнаружены 23 из 27 анализируемых токсинов, отдельные МТ – ЦИТ, ЭНН А и ЗЕН – в следовых количествах. Наиболее часто в землянике обнаруживали ПК (53 % случаев), ФВ2 (43 %), АФЛ G2 (30 %) и НИВ (25 %). Средние значения загрязнения контаминированных этими токсинами образцов достигали 28–69 мкг/кг (для ПК и НИВ). Реже выявляли ФВ1, АМЭ и БО (в 17,5 % случаев, для каждого). В отдельных образцах были найдены фузариотоксины ДОН, ЗЕН, β-ЗЕЛ, ЭНН А и В и альтернариотоксины АЛТ, ТЕН и АОН, уровни загрязнения которыми были невысоки. Ни в одном из образцов земляники не была выявлена ТНЗ. Об обнаружении в землянике низких уровней токсинов, продуцируемых грибами рода *Alternaria*, сообщали С. Juan et al. [16].

Таблица 2

Частота и уровни загрязнения МТ свежих плодов и ягод

Токсин	Частота загрязнения МТ, %		Содержание МТ в пробах всего ряда, мкг/кг		Содержание МТ в загрязненных пробах, мкг/кг	
	общая	на уровне выше МОК	среднее	90 %	диапазон	среднее
<i>Земляника (40 образцов)</i>						
ПК	52,5	50,0	13,89	42,09	1,31–131,81	27,78
ФВ2	42,5	32,5	0,77	2,10	1,50–5,10	2,37
АФЛ G2	30,0	30,0	0,76	1,28	0,25–20,0	2,54
НИВ	25,0	25,0	17,24	62,74	28,67–200,90	68,98
ФВ1	17,5	7,5	2,12	0	4,60–66,00	21,24
АМЭ	17,5	7,5	0,17	0	1,81–2,61	2,28
БО	17,5	5,0	0,10	0	0,53–3,51	2,02
Т-2	15,0	15,0	0,55	1,42	0,97–7,46	3,64
НТ-2	12,5	12,5	0,649	0,91	2,25–19,92	5,16
ЭНН В	12,5	2,5	0,01	0	0,52	0,52
ЭНН А	12,5	0	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
АЛТ	7,5	7,5	0,32	0	0,72–10,71	4,24
ДОН	5,0	5,0	2,51	0	2,44–98,09	50,26
АФЛ В2	5,0	5,0	0,33	0	0,23–12,91	6,57
МФК	5,0	2,5	0,01	0	0,36	0,36
ТЕН	5,0	5,0	0,25	0	0,57–9,44	5,01
ОТА	5,0	2,5	0,16	0	6,55	6,55
АОН	2,5	2,5	0,03	0	1,37	1,37
β-ЗЕЛ	2,5	2,5	0,25	0	9,83	9,83

Окончание табл. 2

Токсин	Частота загрязнения МТ, %		Содержание МТ в пробах всего ряда, мкг/кг		Содержание МТ в загрязненных пробах, мкг/кг	
	общая	на уровне выше МОК	среднее	90 %	диапазон	среднее
АФЛ G1	2,5	2,5	0,14	0	5,69	5,69
АФЛ В1	2,5	2,5	0,08	0	3,37	3,37
ЦИТ	2,5	0	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
ЗЕН	2,5	0	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0
<i>Малина (13 образцов)</i>						
ПАТ	23,1	23,1	1,46	5,90	5,82–7,29	6,34
ТЕН	15,4	15,4	0,03	0,16	0,16–0,21	0,18
НИВ	15,0	9,0	0,83	< 3,0	3,00–7,85	5,42
ТНЗ	7,7	7,7	1,66	< 12,5	21,59	21,59
АЛТ	7,7	7,7	0,08	< 0,5	1,08	1,08
АОН	7,7	0	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
<i>Черная смородина (14 образцов)</i>						
ДОН	100	100	22,02	58,9	0,53–92,5	22,02
ТЕН	28,5	21,4	0,49	0,64	0,45–5,70	2,26
АОН	14,3	14,3	0,26	1,10	1,10–2,60	1,85
ТНЗ	7,1	7,1	0,94	< 5,0	13,12	13,12
ЗЕН	7,1	7,1	0,15	< 0,3	0,9	0,9
НТ-2	7,1	0	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
МФК	7,1	0	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
<i>Красная смородина (12 образцов)</i>						
НТ-2	16,6	8,3	0,26	1,59	3,17	3,17
АОН	8,3	8,3	0,10	< 0,4	1,15	1,15
ТНЗ	16,6	8,3	4,02	< 4,0	48,2	48,2
СТЦ	8,3	0	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
<i>Крыжовник (13 образцов)</i>						
ТЕН	30,8	30,8	0,09	0,38	0,16–0,42	0,31
ДОН	30,8	23,1	2,63	10,29	8,25–15,64	11,39
НТ-2	15,4	15,4	0,34	1,78	1,78–2,63	2,21
АОН	7,7	7,7	0,07	< 0,5	0,93	0,93
Т-2	15,4	0	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0
ФВ2	7,7	0	< 7,0	< 7,0	< 7,0	< 7,0
АФЛ G1	7,7	0	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
ТНЗ	7,7	0	< 25,0	< 25,0	< 25,0	< 25,0
<i>Голубика (2 образца)</i>						
АОН	100	100	12,1	22,5	1,70–22,50	12,1
АМЭ	50	50	1,75	1,75	3,50	3,50
<i>Кизил (6 образцов)</i>						
НИВ	50	17	55,70	< 20,0	305,09	305,09
АМЭ	17	17	0,7	< 0,7	2,29	2,29
<i>Слива и терн (4 образца)</i>						
МО	100	100	105,31	149,9	79,50–149,95	105,31
<i>Яблоки (17 образцов)</i>						
ТЕН	12	12	0,07	< 0,5	0,56–0,69	0,62

По сравнению с земляникой, в исследованных пробах **малины** МТ обнаруживали реже. Наиболее частым загрязнителем был ПАТ: 23 % из 13 образцов содержали ПАТ в количестве от 5,82 до 7,29 мкг/кг (см. табл. 2), что в несколько раз ниже его максимально допустимого уровня (МДУ), установленного для нескольких видов ягод и плодов. В двух образцах малины (15 %) был найден ТЕН в небольших количествах, с такой же частотой выявляли НИВ (в среднем 5,4 мкг/кг). В отдельных пробах обнаруживали альтернариотоксины АОН, АЛТ и ТНЗ; последняя характеризуется наиболее высокой острой

токсичностью в сравнении с другими альтернариотоксинами [17, 18].

В образцах смородины и кизила в основном обнаруживали метаболиты грибов *Alternaria* и *Fusarium*. Все пробы **черной смородины** содержали ДОН, уровни загрязнения которым были невелики и варьировались от 0,5 до 92,5 мкг/кг; однако известно, что этот токсин обладает способностью повреждать геном даже в самых низких концентрациях. В половине проб были обнаружены эмерджентные ТЕН, АОН и ТНЗ. В **красной смородине**, в отличие от черной, МТ выявляли значительно реже. Отдельные



образцы были загрязнены токсинами НТ-2, АОН и ТНЗ. В 3 из 6 образцов **кизила** присутствовали НИВ (однократно – на уровне более 300 мкг/кг) и АМЭ. Результаты изучения загрязненности МТ **крыжовника** показали наличие в них 8 из 27 анализируемых МТ. Чаще других обнаруживали ТЕН и ДОН – в 31 % случаев. В образцах **голубики** были найдены альтернариатоксины АОН и АМЭ. Во всех образцах **сливы** и **терна** был обнаружен МО, уровень загрязнения которым в среднем составлял 105,31 мкг/кг.

По результатам данного исследования наименее загрязненными МТ были яблоки и груши. В образцах **яблока** был найден только ТЕН в 12 % проб в малых количествах, в изученных образцах **груш** МТ не были обнаружены.

Оценка спектра обнаруженных в садовой землянике МТ свидетельствует, что наибольшую роль в загрязнении этой продукции играют токсигенные микромицеты рода *Fusarium*, в меньшей степени – *Aspergillus* sp. и *Penicillium* sp. Анализ таксономического состава плесеней, обнаруженных в плодово-ягодной продукции, и сопоставление этих данных с профилем выявляемых МТ свидетельствуют о высокой распространенности продуцентов МТ рода *Alternaria* в малине, крыжовнике, смородине, сливах (неопубликованные данные).

Для оценки влияния климатических и сезонных факторов на накопление МТ в плодах ягодных культур был проведен сравнительный анализ загрязненности ягод земляники, собранных в 2021 и 2022 гг. В землянике урожая 2021 г. были найдены 19 МТ (рис. 1), чаще обнаруживали МТ «грибов хранения», прежде всего АФЛ G2, а также другие АФЛ, ОТА, эмерджентные фузариотоксины ЭНН А и В и БО. В пробах 2022 г. были найдены только 13 МТ, при этом частота обнаружения ПК была на 20 % выше, чем в предыдущем году, а частота загрязнения АФЛ значительно ниже, эмерджентные фузариотоксины не были найдены. Среди других фузариотоксинов чаще обнаруживали НИВ. Вероятно, снижению разнообразия МТ способствовали более теплые (в сравнении с

предыдущим годом) погодные условия в центральном регионе РФ в период роста и созревания ягод, включая момент сбора урожая.

Показано, что значительное число исследованных проб плодов и ягод были загрязнены одновременно несколькими МТ: 75 % образцов земляники, 50 % черной смородины, 38 % крыжовника, 23 % малины и 8 % красной смородины содержали более одного МТ.

В пробах **земляники** выявляли АФЛ G2+ПК+ФВ2, ПК+ФВ2, ПК+ФВ2 и ПК+АФЛ G2. Остальные комбинации включали один или несколько вышеперечисленных МТ и фузариотоксины ФВ1, Т-2, НТ-2, НИВ, ЭНН и БО. Альтернариатоксины ТЕН, АМЭ и АЛТ встречались значительно реже. Следует отметить обнаружение в одном из 40 изученных образцов земляники 13 МТ, в том числе АФЛ В1 и ОТА (6,55 мкг/кг, выше гигиенического регламента, установленного для ОТА в других видах растительных продуктов), а также несколько фузариотоксинов, включая ДОН и ФВ1+ФВ2 (98,09 мкг/кг и 66,00 мкг/кг соответственно), МФК и ЦИТ (в следовых количествах). О загрязненности земляники АФЛ сообщалось также в работе Т. Klarer et al. (2022), которые выявляли несколько АФЛ (кроме АФЛ В1) в 70 % изученных образцов, при этом максимальный уровень загрязнения достигал 3,185 мкг/кг [19].

Высокую загрязненность доброкачественного образца земляники фузариотоксинами отчасти можно объяснить тем, что фитопатогенные плесени, поражая корневую систему, способны проникать и в другие органы растения, в результате чего в плодах могут присутствовать синтезированные ими МТ, что не всегда сопровождается видимыми признаками порчи. Другими исследователями также были описаны случаи выявления МТ при отсутствии видимой порчи фруктов, ягод, овощей [20]. При исследовании спаржи была показана возможность миграции МТ из почвы в съедобную часть растения через корневую систему [21].

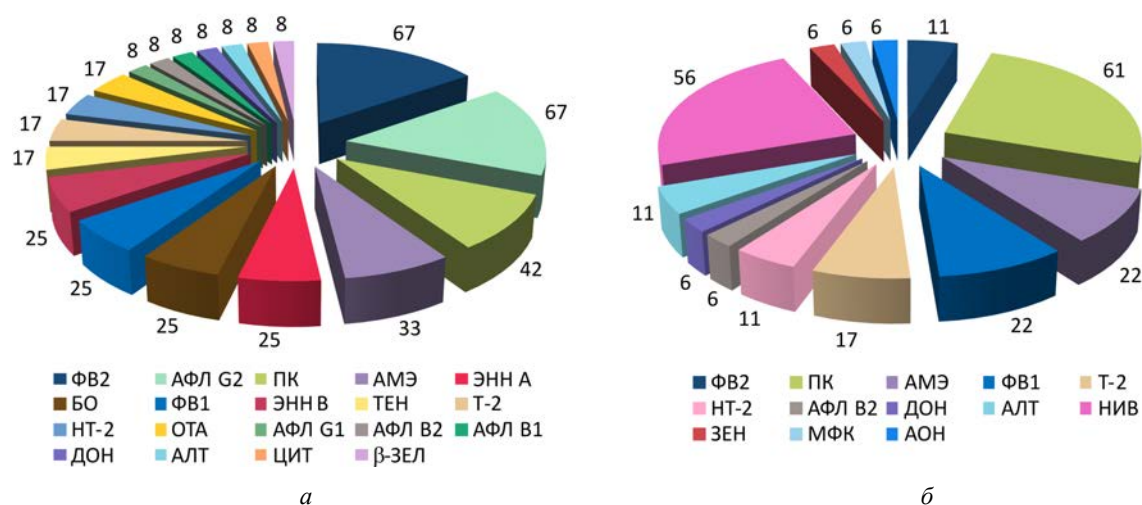


Рис. 1. Частота загрязнения МТ (%) земляники, выращенной в 2021 г. (а) и 2022 г. (б)

Таблица 3

## Перечень исследованных видов плодов и ягод

Вид плодов и ягод	Доброкачественные пробы	С признаками порчи	Вид плодов и ягод	Доброкачественные пробы	С признаками порчи
Земляника	22 + 17*	18	Малина	13	4
Яблоки	17	3	Кизил	6	3
Черная смородина	14	6	Груша	5	3
Красная смородина	12	6	Слива, терн	4	6
Крыжовник	13	9	Черника и голубика	3	0

Примечание: \* – смешанные пробы, из которых поврежденные и плесневелые плоды были удалены.

В 23 % образцах **малины** одновременно выявляли метаболиты грибов *Penicillium sp.*, *Fusarium sp.* и *Alternaria sp.* – ПАТ, НИВ и ТНЗ. Образцы **смородины** были загрязнены различными сочетаниями альтернариатоксинов и фузариотоксинов в 50 % случаев. В образцах черной смородины (29 %) выявляли ДОН+ТЕН с АОН и без такового; в 7 % – ДОН+АОН и ДОН+ТНЗ.

Дополнительно проведена оценка характера загрязненности МТ визуально доброкачественных плодов и ягод в сравнении с образцами культур тех же сортов, имеющими признаки порчи. Тестируемые образцы были разделены на две группы: без видимых признаков повреждений и порчи (127 проб) и со следами механического повреждения и / или плесневения (58 проб). При анализе земляники наряду с доброкачественными образцами дополнительно оценивали подгруппу образцов, из которых предварительно были удалены ягоды с признаками порчи (табл. 3).

Для всех видов ягод и плодов отмечено увеличение уровней загрязненности МТ плесневелых и поврежденных проб, по сравнению с их неповрежденными аналогами (рис. 2).

Среди основных контаминантов доброкачественной земляники преобладали фузариотоксины: НИВ (46 % проб, среднее содержание в загрязненных образцах – 68,98 мкг/кг), ФВ2 (18 %, 1,75 мкг/кг), Т-2 и ФВ1 (по 14 %, 2,03 и 9,18 мкг/кг соответственно), НТ-2 (9 %, 1,10 мкг/кг) и ДОН (5 %, 2,44 мкг/кг). В пробах также присутствовали МТ, продуцируемые «грибами хранения» *Penicillium* и *Aspergillus*: ПК (50 %, 40,34 мкг/кг), АФЛ G2 (14 %, 1,08 мкг/кг), АФЛ В2 (5 %, 0,23 мкг/кг) и МФК (5 %, 0,36 мкг/кг); реже обнаруживали метаболиты грибов *Alternaria*: АМЭ (14 %, 2,51 мкг/кг) и АЛТ (5 %, 1,18 мкг/кг). Соотношение между тремя группами МТ составило 53 % (фузариотоксины): 37 % (МТ «грибов хранения»): 10 % (альтернариатоксины).

В расширенной выборке образцов без признаков поражений, включающей пробы, которые соприкасались с поврежденными и плесневелыми ягодами (всего 39 образцов), количество выявленных МТ достигало 20 видов. Дополнительно были обнаружены ОТА, СТЦ, а также эмерджентные МТ: ЭНН А и В, БО, ЦИТ, АОН и ТЕН. Среди фузариотоксинов преимущественно обнаруживали ФВ1 и ФВ2 (40 и 18 % соответственно), НИВ (25 %) и БО (15 %). Следует отметить, что НИВ и ДОН присут-

ствовали только в доброкачественных образцах ягод, тогда как ЭМТ (ЭНН А, ЭНН В и БО), напротив, обнаруживали в образцах из неоднородных по качеству ягод. Соотношение между тремя группами МТ практически не изменилось: 54 % (фузариотоксины): 36 % (МТ «грибов хранения»): 10 % (альтернариатоксины).

В поврежденных и плесневелых ягодах земляники (18 образцов) также были найдены 20 МТ, включая ранее не выявленный ЗЕН. Среди других фузариотоксинов отмечали повышение частоты обнаружения и уровней загрязнения фумонизинами, токсинами Т-2, НТ-2, БО, ЭНН А и В. Установлено нарастание частоты обнаружения и количественных уровней практически для всех видов МТ «грибов хранения», а также числа проб, содержащих альтернариатоксины.

Следует отметить, что характерной особенностью практически для всех видов ягод и плодов с признаками порчи было обнаружение эмерджентного МТ, продуцируемого грибами *Alternaria sp.*, – теназоновой кислоты (ТНЗ), за исключением земляники, в которой чаще выявляли пеницилловую кислоту (ПК, в 72 % проб). Наиболее высокие уровни ТНЗ были найдены в плесневелой смородине, все образцы которой были загрязнены этим МТ. Среднее значение содержания ТНЗ в красной смородине составляло 1031 мкг/кг (в 20 раз больше, чем в доброкачественных пробах), в малине и крыжовнике количество ТНЗ увеличивалось более чем в 5 раз, в черной смородине – в 2,5 раза (до 350 мкг/кг). Частота загрязнения ТНЗ в этих группах продукции достигала 50–100 % в сравнении с единичными случаями ее выявления в неповрежденных ягодах и плодах.

О порче продукции также свидетельствовало выявление ПАТ в малине, сливах и терне, ЦИТ – в кизиле, АОН, АФЛ G2 и МФК – в черной смородине. Частота загрязнения токсинами Т-2, НТ-2 и ЭНН А повышалась в образцах малины с признаками плесневения; также был отмечен рост загрязненности альтернариатоксинами ТЕН и АОН (наряду с ТНЗ) при относительно низких уровнях контаминации этими токсинами. Качество ягод практически не влияло на частоту и уровни загрязнения ПАТ и НИВ. В образцах поврежденной и плесневелой черной смородины были найдены ДОН и эмерджентные ТЕН, АОН, ТНЗ и ЦИТ, последний выявляли только в недоброкачественных ягодах.



Рис. 2. Характер контаминации МТ доброкачественных и недоброкачественных ягод и плодов

В недоброкачественных образцах крыжовника значительно чаще выявляли ЭМТ: в 7 раз увеличился уровень АОН, были обнаружены АМЭ и МФК. В поврежденных и плесневелых плодах кизила были найдены четыре МТ: НИВ, ЦИТ, ТЕН и

ТНЗ. При этом частота загрязнения НИВ в них была выше, чем в доброкачественных плодах. Показано, что только недоброкачественные плоды были загрязнены ЦИТ и ТНЗ в количестве 8,0 и 11,1 мкг/кг соответственно.

Все пробы слив, как доброкачественные, так и плесневелые, содержали ЭМТ МО, только в недоброкачественных плодах были выявлены АОН, ПАТ и ТНЗ на уровне 1,06, 5,15 и 277,6 мкг/кг соответственно. Полученные нами данные о выявлении ПАТ в сливах согласуются с результатами N.H. Aziz et al., согласно которым в 4 из 10 образцов был найден этот токсин в количестве от 180 до 200 мкг/кг [22]. Обращает внимание обнаружение в одном из трех образцов плесневелых яблок токсина Т-2 на уровне 134 мкг/кг, что превышает гигиенический регламент его содержания в некоторых растительных продуктах.

#### Выводы:

1. Разработана методика количественного определения микотоксинов (МТ и ЭМТ) в плодах и ягодах методом ВЭЖХ-МС/МС с высокой степенью извлечения (на уровне не менее 60 %), оптимизированы условия хроматографического разделения для 27 аналитов, включая ранее недостаточно изученные ТНЗ и ПК; установлены пределы их масс-спектрометрического детектирования и количественного определения.

2. Впервые в РФ проведены исследования наиболее широко представленных на отечественном потребительском рынке видов плодов садовых культур на наличие расширенного спектра из 27 микотоксинов. Самыми загрязненными МТ оказались садовая земляника, крыжовник, черная смородина и малина; менее загрязненными – красная смородина, яблоки и груши. Установлено, что для каждого типа ягод и плодов были характерны свои загрязнители: в землянике преобладало загрязнение ПК, АФЛ G2 и ФВ1, в сливах и терне – МО, в черной смородине – ДОН.

3. Получены данные, свидетельствующие о распространенности в ягодах и плодах не только регламентируемых в растительной продукции МТ (в клубнике – Т-2, ФВ1, ФВ2, ДОН, ЗЕН, ОТА и АФЛ В1, в малине – ПАТ, в черной смородине и крыжовнике – ДОН), но также их производных

(в клубнике – АФЛ В2, G1, G2, СТЦ; в кизиле и малине – НИВ; в крыжовнике и красной смородине – НТ-2) и малоизученных ЭМТ (в клубнике – ПК, АЛТ, ТЕН, МФК, ЭНН В, БО и АОН; в черной смородине и малине, крыжовнике – ТНЗ и ТЕН; в голубике – АОН и АМЭ; в сливе – МО).

4. В большинстве видов ягод и плодов с визуальными признаками порчи, за исключением земляники, яблок и груш, среди обнаруженных МТ преобладала ТНЗ, в землянике – ПК, уровни контаминации которыми в несколько раз возрастали по сравнению с доброкачественными и неповрежденными образцами продукции. Обнаружение в поврежденных и плесневелых плодах и ягодах ПАТ (в сливе и малине) и ЦИТ (в черной смородине и кизиле), в землянике – СТЦ, ОТА, ЗЕН и АФЛ В2 также подтверждало их порчу.

5. Полученные данные о характере и уровнях контаминации МТ и ЭМТ свежих ягод и плодов свидетельствуют о необходимости гигиенической оценки поступающей на российский рынок плодово-ягодной продукции, не только по содержанию регламентируемых ПАТ и АФЛ, но также эмерджентных микотоксинов и их продуцентов. Для расчета вклада в поступление с пищей наиболее характерных для этой продукции МТ и ЭМТ целесообразно проведение углубленных исследований содержания пеницилловой кислоты, афлатоксинов и фумонизи-на В1 в садовой землянике, теназоновой кислоты – в малине, смородине, крыжовнике и сливах.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-16-00077-П) «Эмерджентные микотоксины в пищевых продуктах растительного происхождения: разработка методов анализа, изучение контаминации, видовая характеристика микромицетов-продуцентов, разработка гигиенических нормативов».

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

#### Список литературы

1. Microbial Food Safety / ed. by O.A. Oyarzabal, S. Backert. – New York: Springer, 2012. – 262 p. DOI: 10.1007/978-1-4614-1177-2
2. Выборнова М.В., Полунина Т.С., Лавринова В.А. Микобиота ягод смородины // Научные труды Северо-Кавказского Федерального научного центра садоводства, виноградарства, виноделия. – 2020. – Т. 29. – С. 122–126. DOI: 10.30679/2587-9847-2020-29-122-126
3. Enikova R.K., Stoynovska M.R., Karcheva M.D. Mycotoxins in fruits and vegetables // J. of IMAB. – 2020. – Vol. 26, № 2. – P. 3139–3143. DOI: 10.5272/jimab.2020262.3139
4. Mycotoxins in fruits and fruit-based products: occurrence and methods for decontamination / B.L. Gonçalves, C.F.S.C. Coppa, D.V. de Neeff, C.H. Corassin, C.A. Fernandes Oliveira // Toxin Reviews. – 2013. – Vol. 38, № 4. – P. 263–272. DOI: 10.1080/15569543.2018.1457056
5. Tournas V.H., Katsoudas E. Mould and yeast flora in fresh berries, grapes and citrus fruits // International Journal of Food Microbiology. – 2005. – Vol. 105, № 1. – P. 11–17. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2005.05.002
6. *Alternaria* toxins: potential virulence factors and genes related to pathogenesis / M. Meena, S.K. Gupta, P. Swapnil, A. Zehra, M.K. Dubey, R.S. Upadhyay // Front. Microbiol. – 2017. – Vol. 8. – P. 1451. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01451
7. Emerging Mycotoxins: Beyond Traditionally Determined Food Contaminants / C. Gruber-Dorninger, B. Novak, V. Nagl, F. Berthiller // J. Agric. Food Chem. – 2017. – Vol. 65, № 33. – P. 7052–7070. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b03413
8. Emerging *Fusarium* and *Alternaria* Mycotoxins: Occurrence, Toxicity and Toxicokinetics / S. Fraeyman, S. Croubels, M. Devreese, G. Antonissen // Toxins. – 2017. – Vol. 9, № 7. – P. 228. DOI: 10.3390/toxins9070228
9. Medina A., Rodríguez A., Magan N. Climate change and mycotoxigenic fungi: impacts on mycotoxin production // Current Opinion in Food Science. – 2015. – Vol. 5. – P. 99–104. DOI: 10.1016/j.cofs.2015.11.002

10. Ганнибал Ф.Б. Виды рода *Alternaria*, обнаруженные в России и на некоторых соседних территориях // Микология и фитопатология. – 2015. – Т. 49, № 6. – С. 374–385.
11. Молекулярно-генетические методы в исследовании таксономии и специфической идентификации токсинпродуцирующих грибов рода *Fusarium*: успехи и проблемы / А.А. Стахеев, Л.В. Самохвалова, Д.Ю. Рязанцев, С.К. Завриев // Сельскохозяйственная биология. – 2016. – Т. 51, № 3. – С. 275–284. DOI: 10.15389/agrobiology.2016.3.275rus
12. Изучение загрязненности чая и чайных травяных напитков микотоксинами (Сообщение 2) / М.Г. Киселева, З.А. Чалый, И.Б. Седова, Л.П. Минаева, С.А. Шевелева // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 1. – С. 38–51. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.04
13. Fernández-Cruz M.L., Mansilla M.L., Tadeo J.L. Mycotoxins in fruits and their processed products: Analysis, occurrence and health implications // J. Adv. Res. – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 113–122. DOI: 10.1016/j.jare.2010.03.002
14. Alshannaq A., Yu J.-H. Occurrence, Toxicity, and Analysis of Major Mycotoxins in Food // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2017. – Vol. 14, № 6. – P. 632. DOI: 10.3390/ijerph14060632
15. Worldwide contamination of food-crops with mycotoxins: Validity of the widely cited 'FAO estimate' of 25 % / M. Eskola, G. Kos, C.T. Elliott, J. Hajslova, S. Mayar, R. Krska // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 2020. – Vol. 60, № 16. – P. 2773–2789. DOI: 10.1080/10408398.2019.1658570
16. Juan C., Chamari K., Manes J. Evaluation of *Alternaria* mycotoxins: quantification and storage condition // Food Additives and Contaminants: Part A. – 2016. – Vol. 35, № 5. – P. 861–868. DOI: 10.1080/19440049.2016.1177375
17. Risk evaluation of the *Alternaria* mycotoxin tenuazonic acid in foods for adults and infants and subsequent risk management / M. Rychlik, H. Lepper, C. Weidner, S. Asam // Food Control. – 2016. – Vol. 68. – P. 181–185. DOI: 10.1016/j.foodcont.2016.03.035
18. Solfrizzo M. Recent advances on *Alternaria* mycotoxins // Current Opinion in Food Science. – 2017. – Vol. 17. – P. 57–61. DOI: 10.1016/j.cofs.2017.09.012
19. Mycobiota of berry fruits: levels of filamentous fungi and mycotoxins, composition of fungi, and analysis of the potential health risk for consumers / T. Kłapeć, A. Wóciak-Fatla, E. Farian, K. Kowalczyk, G. Cholewa, A. Cholewa, J. Dutkiewicz // Ann. Agric. Environ. Med. – 2022. – Vol. 29, № 1. – P. 28–37. DOI: 10.26444/aaem/147297
20. Andersen B., Thrane U. Food-borne fungi in fruit and cereals and their production of mycotoxins // Advances in Food Mycology. – 2006. – Vol. 571. – P. 137–152. DOI: 10.1007/0-387-28391-9\_8
21. Fusariotoxins in asparagus – their biosynthesis and migration / A. Waśkiewicz, L. Irzykowska, J. Bocianowski, Z. Karolewski, Z. Weber, P. Goliński // Food Additives and Contaminants: Part A. – 2013. – Vol. 30, № 7. – P. 1332–1338. DOI: 10.1080/19440049.2013.796095
22. Aziz N.H., Moussa L.A.A. Influence of gamma-radiation on mycotoxin producing moulds and mycotoxins in fruits // Food Control. – 2002. – Vol. 13, № 4–5. – P. 281–288. DOI: 10.1016/S0956-7135(02)00028-2

*Загрязненность микотоксинами свежих ягод и плодов, реализуемых на потребительском рынке центрального региона России / И.Б. Седова, З.А. Чалый, Н.Р. Ефимочкина, И.Е. Соколов, В.А. Кольцов, Т.В. Жидехина, С.А. Шевелева, В.А. Тутельян // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 87–99. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.08*

UDC 614.31: 543.51: 543.544.5.068.7: 543.64

DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.08.eng



Research article

## MYCOTOXIN CONTAMINATION OF FRESH BERRIES AND FRUITS MARKETED IN THE CENTRAL REGION OF RUSSIA

**I.B. Sedova<sup>1</sup>, Z.A. Chalyy<sup>1</sup>, N.R. Efimochkina<sup>1</sup>, I.E. Sokolov<sup>1</sup>, V.A. Koltsov<sup>2</sup>, T.V. Zhidekhina<sup>2</sup>, S.A. Sheveleva<sup>1</sup>, V.A. Tutelyan<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14 Ustinskii proezd, Moscow, 109240, Russian Federation

<sup>2</sup>I.V. Michurin Federal Research Centre, 30 Michurin Str., Michurinsk, 393774, Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Trubetskaya Str., bldg 2, Moscow, 119991, Russian Federation

*New emerging strains of toxigenic molds in agricultural areas and insufficient data on levels of their toxic metabolites occurring in domestic horticultural fruits and berries require risk assessment of MT contamination for this plant group of mass consumer products.*

*This study concentrated on samples of fresh fruits and berries sold on the consumer market (185 samples, including 127 intact and 58 with signs of deformation and molding). We applied our own developed technique for quantification of mycotoxins based on HPLC-MS/MS.*

In this study, we were the first in the RF to examine contamination of garden strawberries, raspberries, currants, huckleberries, blueberries, gooseberries, dogwood, plums, blackthorn, apples, pears) with 27 MT including poorly studied emergent MT (EMT), produced by *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* and *Alternaria*.

Strawberries, gooseberries, black currants and raspberries turned out to be the most contaminated with MT; red currants, apples and pears were less contaminated. The greatest variety of MT and EMT species was found in strawberries (23 MT), gooseberries (8 MT), black currants (7 MT) and raspberries (6 MT).

Among the regulated MT, fumonisins B1 and B2, deoxynivalenol, zearalenone, T-2 toxin, ochratoxin A and aflatoxin B1 were detected in intact strawberries; patulin, in raspberries; deoxynivalenol and zearalenone, in black currant. As for damaged and moldy berries and fruits, the list of detectable toxins was expanded, primarily due to the detection of several types of unregulated EMTs. EMT tenuazonic acid was mainly detected in moldy berries; its levels increased manifold in almost all species, except for strawberries in which penicillic acid prevailed.

These new data on MT contamination in fruits and berries indicate the necessity to perform in-depth hygienic assessment of such products sold on the Russian market to identify MT, EMT and their producers. The obtained results will be used to identify hazards at the first stage in risk assessment with its focus on MT and EMT contamination of fresh fruits and berries.

**Keywords:** mycotoxins, emergent mycotoxins, strawberry, raspberry, contamination, HPLC-MS/MS.

## References

1. Microbial Food Safety. In: O.A. Oyarzabal, S. Backert eds. New York, Springer, 2012, 262 p. DOI: 10.1007/978-1-4614-1177-2
2. Vybornova M.V., Polunina T.S., Lavrinova V.A. Micobiota of currant berries. *Nauchnye trudy Severo-Kavkazskogo Federal'nogo nauchnogo tsentra sadovodstva, vinogradarstva, vinodeliya*, 2020, vol. 29, pp. 122–126. DOI: 10.30679/2587-9847-2020-29-122-126 (in Russian).
3. Enikova R.K., Stoyanova M.R., Karcheva M.D. Mycotoxins in Fruits and Vegetables. *J. of IMAB*, 2020, vol. 26, no. 2, pp. 3139–3143. DOI: 10.5272/jimab.2020262.3139
4. Gonçalves B.L., Coppa C.F.S.C., de Neeff D.V., Corassin C.H., Fernandes Oliveira C.A. Mycotoxins in fruits and fruit-based products: occurrence and methods for decontamination. *Toxin Reviews*, 2013, vol. 38, no. 4, pp. 263–272. DOI: 10.1080/15569543.2018.1457056
5. Tournas V.H., Katsoudas E. Mould and yeast flora in fresh berries, grapes and citrus fruits. *International Journal of Food Microbiology*, 2005, vol. 105, pp. 11–17 DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2005.05.002
6. Meena M., Gupta S.K., Swapnil P., Zehra A., Dubey M.K., Upadhyay R.S. *Alternaria* toxins: potential virulence factors and genes related to pathogenesis. *Front. Microbiol.*, 2017, vol. 8, pp. 1451. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01451
7. Gruber-Dorninger C., Novak B., Nagl V., Berthiller F. Emerging Mycotoxins: Beyond Traditionally Determined Food Contaminants. *J. Agric. Food Chem.*, 2017, vol. 65, no. 33, pp. 7052–7070. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b03413
8. Fraeyman S., Croubels S., Devreese M., Antonissen G. Emerging *Fusarium* and *Alternaria* Mycotoxins: Occurrence, Toxicity and Toxicokinetics. *Toxins*, 2017, vol. 9, no. 7, pp. 228. DOI: 10.3390/toxins9070228
9. Medina A., Rodríguez A., Magan N. Climate change and mycotoxigenic fungi: impacts on mycotoxin production. *Current Opinion in Food Science*, 2015, vol. 5, pp. 99–104. DOI: 10.1016/j.cofs.2015.11.002
10. Gannibal Ph.B. Species of the genus *Alternaria* revealed in Russia and some neighboring territories. *Mikologiya i fitopatologiya*, 2015, vol. 49, no. 6, pp. 374–385 (in Russian).
11. Stakheev A.A., Samokhvalova L.V., Ryazantsev D.Yu., Zavriev S.K. Molecular genetic approaches for investigation of taxonomy and specific identification of toxin-producing *Fusarium* species: achievements and problems (review) // *Sel'skokhozyaystvennaya biologiya*, 2016, vol. 51, no. 3, pp. 275–284. DOI: 10.15389/agrobology.2016.3.275rus (in Russian).

© Sedova I.B., Chalyy Z.A., Efimochkina N.R., Sokolov I.E., Koltsov V.A., Zhidexhina T.V., Sheveleva S.A., Tutelyan V.A., 2022

**Irina B. Sedova** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory for Enzymology of Nutrition (e-mail: isedova@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-53-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6011-4515>).

**Zakhar A. Chalyy** – Junior Researcher at the Laboratory for Enzymology of Nutrition (e-mail: brew@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-53-65; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9371-8163>).

**Natalia R. Efimochkina** – Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Biosafety and Nutrimicrobiome Analysis (e-mail: karlikanova@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-53-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9071-0326>).

**Ilya E. Sokolov** – Junior Researcher at the Laboratory of Food Toxicology and Nanotechnology Safety Assessment (e-mail: sokolov.ilya1993@gmail.com; tel.: +7 (495) 698-53-68; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2819-6001>).

**Vladimir A. Koltsov** – Candidate of Agricultural Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Advanced Post-Harvest Technologies (e-mail: kolcov.mich@mail.ru; tel.: +7 (47545) 2-07-61; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2841-6126>).

**Tatiana V. Zhidexhina** – Candidate of Agricultural Sciences, Head of the Berry Crops Department (e-mail: berrys-m@mail.ru; tel.: +7 (47545) 2-07-61; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9543-7069>).

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

**Victor A. Tutelyan** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory for Enzymology of Nutrition, research supervisor (e-mail: tutelyan@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-53-46; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-8992>).

12. Kiseleva M.G., Chalyy Z.A., Sedova I.B., Minaeva L.P., Sheveleva S.A. Studying the contamination of tea and herbal infusions with mycotoxins (Message 2). *Health Risk Analysis*, 2020, no. 1, pp. 38–51. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.04.eng
13. Fernández-Cruz M.L., Mansilla M.L., Tadeo J.L. Mycotoxins in fruits and their processed products: Analysis, occurrence and health implications. *J. Adv. Res.*, 2010, vol. 1, no. 2, pp. 113–122. DOI: 10.1016/j.jare.2010.03.002
14. Alshannaq A., Yu J.-H. Occurrence, toxicity, and analysis of major mycotoxins in food. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2017, vol. 14, no. 6, pp. 632. DOI: 10.3390/ijerph14060632
15. Eskola M., Kos G., Elliott C.T., Hajslova J., Mayar S., Krska R. Worldwide contamination of food-crops with mycotoxins: Validity of the widely cited 'FAO estimate' of 25 %. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020, vol. 60, no. 16, pp. 2773–2789. DOI: 10.1080/10408398.2019.1658570
16. Juan C., Chamari K., Manes J. Evaluation of *Alternaria* mycotoxins: quantification and storage condition. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 2016, vol. 35, no. 5, pp. 861–868. DOI: 10.1080/19440049.2016.1177375
17. Rychlik M., Lepper H., Weidner C., Asam S. Risk evaluation of the *Alternaria* mycotoxin tenuazonic acid in foods for adults and infants and subsequent risk management. *Food Control*, 2016, vol. 68, pp. 181–185. DOI: 10.1016/j.foodcont.2016.03.035
18. Solfrizzo M. Recent advances on *Alternaria* mycotoxins. *Current Opinion in Food Science*, 2017, vol. 17, pp. 57–61. DOI: 10.1016/j.cofs.2017.09.012
19. Kłapeć T., Wóciak-Fatla A., Farian E., Kowalczyk K., Cholewa G., Cholewa A., Dutkiewicz J. Mycobiota of berry fruits: levels of filamentous fungi and mycotoxins, composition of fungi, and analysis of the potential health risk for consumers. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 2022, vol. 29, no. 1, pp. 28–37. DOI: 10.26444/aaem/147297
20. Andersen B., Thrane U. Foodborne fungi in fruit and cereals and their production of mycotoxins. *Advances in Food Mycology*, 2006, vol. 571, pp. 137–152. DOI: 10.1007/0-387-28391-9\_8
21. Waśkiewicz A., Irzykowska L., Bocianowski J., Karolewski Z., Weber Z., Goliński P. Fusariotoxins in asparagus – their biosynthesis and migration. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 2013, vol. 30, no. 7, pp. 1332–1338. DOI: 10.1080/19440049.2013.796095
22. Aziz N.H., Moussa L.A.A. Influence of gamma-radiation on mycotoxin producing moulds and mycotoxins in fruits. *Food Control*, 2002, vol. 13, no. 4–5, pp. 281–288. DOI: 10.1016/S0956-7135(02)00028-2

Sedova I.B., Chalyy Z.A., Efimochkina N.R., Sokolov I.E., Koltsov V.A., Zhidekhina T.V., Sheveleva S.A., Tutelyan V.A. Mycotoxin contamination of fresh berries and fruits marketed in the central region of Russia. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 87–99. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.08.eng

Получена: 11.10.2022

Одобрена: 16.11.2022

Принята к публикации: 18.12.2022





Научная статья

## РИСКИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ КОНТАМИНАЦИЕЙ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ МЕСТНОГО ПРОИЗВОДСТВА

**А.С. Фазлыева, Р.А. Даукаев, Д.О. Каримов,  
С.Р. Афонькина, Г.Р. Аллаярова, Э.А. Аухадиева**

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

*Безопасность пищевых продуктов вызывает серьезную озабоченность во всем мире по причине загрязнения токсичными металлами и связанными с ними рисков для здоровья. Овощи, крупяные и хлебобулочные изделия составляют большую часть здорового рациона человека как жизненно важные источники питательных веществ, минералов и клетчатки. Длительное поступление металлов с пищевыми продуктами способствует их накоплению в организме человека.*

*Оценены риски для здоровья взрослого и детского населения при алиментарном поступлении химических элементов с местными пищевыми продуктами. Исследование проводилось в Республике Башкортостан, традиционно являющейся территорией с развитым аграрным и промышленным комплексом. Всего было отобрано и проанализировано 524 образца растительного происхождения на содержание свинца, кадмия, меди, цинка, железа, никеля и алюминия с помощью атомно-абсорбционного анализа. Пробы представлены хлебобулочными, крупяными изделиями, реализуемыми в республике, и овощной продукцией из личных подсобных хозяйств жителей.*

*Представлены результаты гигиенической оценки содержания эссенциальных и токсичных элементов в продуктах питания местного производства. На основании данных о среднелюдовом потреблении пищевых продуктов установлены особенности поступления контаминантов с местными пищевыми продуктами. Определен вклад двух групп традиционных продуктов массового потребления в общее значение экспозиции на здоровье населения, проживающего в различных районах республики. В ходе исследования установлено, что суммарный коэффициент опасности неканцерогенных эффектов превысил пороговое значение и составил 3,43 для детей и 1,54 для взрослых. Наибольший вклад в суммарный коэффициент опасности вносят медь (45 %), кадмий (30 %). Оценка канцерогенных рисков, обусловленных поступлением контаминантов с пищевыми продуктами, показала, что суммарный уровень риска здоровью по медиане соответствует зоне допустимого риска.*

**Ключевые слова:** оценка риска, металлы, безопасность, качество, питание, овощи, крупяные изделия, хлебобулочные изделия.

Исследования в области нутрициологии показали, что питание оказывает значимое влияние на здоровье и качество жизни человека, обеспечивая организм всеми необходимыми питательными веществами. Именно пища дает достаточно энергии для синтеза гормонов, ферментов, витаминов и восстановления клеток и тканей [1]. От количества и качества пищи зависит здоровье конкретного человека и нации в целом. Безопасность пищевых

продуктов является одним из ключевых направлений в охране здоровья людей [2–4].

Общепризнанными контаминантами пищевых продуктов в глобальном и региональном масштабе остаются тяжелые металлы [5]. Данная группа химических элементов характеризуется высокой распространенностью и миграционной способностью в объектах внешней среды, некоторые из них (кадмий, свинец) представляют опасность с точки зрения их

© Фазлыева А.С., Даукаев Р.А., Каримов Д.О., Афонькина С.Р., Аллаярова Г.Р., Аухадиева Э.А., 2022

**Фазлыева Анна Сергеевна** – младший научный сотрудник химико-аналитического отдела (e-mail: nytik-21@yandex.ru; тел.: 8 (927) 944-22-77; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0037-6791>).

**Даукаев Рустем Аскарлович** – кандидат биологических наук, заведующий химико-аналитическим отделом (e-mail: ufa.lab@yandex.ru; тел.: 8 (347) 255-19-12; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0421-4802>).

**Каримов Денис Олегович** – кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: karimovdo@gmail.com; тел.: 8 (347) 944-22-77; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0039-6757>).

**Афонькина Светлана Разифовна** – кандидат химических наук, старший научный сотрудник химико-аналитического отдела (e-mail: ufa.lab@yandex.ru; тел.: 8 (347) 255-19-12; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0445-9057>).

**Аллаярова Гузель Римовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник химико-аналитического отдела (e-mail: ufa.lab@yandex.ru; тел.: 8 (347) 255-19-12; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0838-3598>).

**Аухадиева Эльвира Ахатовна** – младший научный сотрудник химико-аналитического отдела (e-mail: ufa.lab@yandex.ru; тел.: 8 (347) 255-19-12; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6793-6992>).



биологической активности и токсических свойств. Длительное поступление даже небольших доз этих элементов может привести к развитию нарушений деятельности сердечно-сосудистой, нервной, иммунной систем, функций почек, печени, развитию онкологических заболеваний. Отдельные элементы, такие как железо, медь, хром, цинк, играют важную роль в поддержании нормальной функции организма и действуют как питательные микроэлементы, в то же время их чрезмерное поступление может повлиять на метаболизм [6].

В ряде научных работ показано, что традиционные продукты массового потребления (зерновые и хлебобулочные изделия, молочные продукты, овощи, картофель) вносят наиболее значительный вклад в риски для здоровья, обусловленные содержанием в них токсичных элементов [7–9]. В продуктах растительного происхождения химические элементы находятся в ионной форме или связаны с растительным белком и пектином. На их содержание оказывают влияние природные факторы почвенного или геологического характера, а также антропогенные факторы, такие как использование удобрений, промышленное загрязнение и автотранспорт. Уменьшить концентрацию токсичных микроэлементов в пищевых продуктах без изменения их питательной ценности сложно, так как белковые комплексы металлов являются устойчивыми соединениями, в связи с чем предотвращение загрязнения пищевой продукции имеет принципиально важное значение [10, 11].

Основное внимание исследователей уделяется проблемам рассеивания химических элементов в местах добычи полезных ископаемых или загрязнения тяжелыми металлами почв сельскохозяйственных полей [12, 13]. При этом недостаточно изученными являются вопросы нагрузки на здоровье населения, обусловленные контаминацией сельскохозяйственной продукции местного производства, особенно из личных подсобных хозяйств, которая зачастую не охватывается исследованиями по показателям безопасности. Этот аспект проблемы является важным в связи с увеличением за последние годы объемов потребления овощей, бахчевых культур жителями Российской Федерации [14], отсутствием нормативов по допустимому содержанию в пищевых продуктах химических элементов, являющихся в ряде регионов приоритетными загрязнителями, и несовершенством системы мониторинга безопасности и качества продукции.

Вышеизложенное обусловило значимость проведения исследований на территории Республики Башкортостан – ведущем индустриальном и сельскохозяйственном регионе Российской Федерации. Особенностью республики является то, что в зоне

развитого земледелия размещены предприятия нефтеперерабатывающей, химической, горнорудной и металлургической промышленности, дополнительный вклад в техногенные потоки рассеивания элементов вносит химизация сельского хозяйства.

**Цель исследования** – оценить риски для здоровья взрослого и детского населения при алиментарном поступлении контаминантов с местными пищевыми продуктами Республики Башкортостан.

**Материалы и методы.** С целью оценки микронутриентного состава пищевых продуктов определено содержание семи химических элементов в хлебобулочных и крупяных изделиях (зерномучная продукция) ( $N = 228$ ), реализуемых на территории Республики Башкортостан, и в растениеводческой продукции ( $N = 296$ ) из личных подсобных хозяйств жителей региона. Содержание элементов определяли атомно-абсорбционным методом с пламенной и электротермической атомизацией на приборах Varian SpectrAA моделей 240FS и 240Z (Австралия).

Растительные образцы были представлены картофелем, морковью и свеклой столовой, выращиваемыми в открытом грунте и являющимися лучшими индикаторами загрязнения, чем, например, тепличные растения. Отбор проб корнеплодов осуществляли непосредственно в местах их произрастания. Для получения объединенной пробы отбиралось не менее 8–10 точечных проб продукции растениеводства из разных мест земельного участка. Выбор территорий исследования осуществлен с учетом специфики экономической деятельности: западная часть республики с месторождениями нефти и газа (пять районов), юго-восточная часть – с рудными полезными ископаемыми и предприятиями черной и цветной металлургии (четыре района), центральная часть – с индустриально-аграрным сектором (пять районов), северная часть – с низким уровнем индустриализации (четыре района).

Для расчета суточной алиментарной нагрузки использовали данные Федеральной службы государственной статистики о среднелюдовом годовом потреблении основных групп пищевых продуктов за 2021 г., а также анкетные данные фактического питания детей 7–11 лет методом 24-часового (суточного) воспроизведения рациона.

Расчет рисков от загрязнителей, поступающих алиментарным путем, и оценку влияния рассчитанной экспозиции химическими контаминантами пищевых продуктов на здоровье населения осуществляли в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (Р 2.1.10.1920-04)<sup>1</sup>. Риск развития неканцеро-

<sup>1</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / утв. и введ. в действие Первым заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 5 марта 2004 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200037399> (дата обращения: 12.06.2022).

генных эффектов оценивался через расчет коэффициентов опасности ( $HQ$ ) и индексов опасности ( $HI$ ), риск развития канцерогенных эффектов включал расчет индивидуальных канцерогенных ( $CR$ ) рисков. Расчет  $HQ$  проводился с учетом медианной дозы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы SPSS Statistics 21.0. В качестве критерия нормальности распределения признаков в изучаемых группах использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Для оценки значимости различий между группами использовали непараметрические критерии Краскела – Уоллиса для трех и более групп и Манна – Уитни – для двух. Данные представлены как медиана с 25-м и 75-м процентилями. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** К токсичным элементам, содержание которых подлежит гигиеническому контролю в продовольственном сырье, пищевых продуктах, относятся: свинец, ртуть, кадмий, мышьяк. Перечисленные тяжелые металлы являются одними из распространенных загрязнителей пищевых продуктов и продовольственного сырья, неблагоприятно влияющих на здоровье человека [15]. Не менее важным, чем безопасность продуктов питания, представляется их пищевая ценность, в частности содержание других микроэлементов, поскольку

избыточное поступление эссенциальных и условно-эссенциальных элементов также может приводить к существенным изменениям здоровья и адаптивных возможностей человека [16, 17].

Содержание химических элементов в овощных культурах, крупяных и хлебобулочных изделиях представлено на рис. 1.

Сравнительный анализ по критерию Краскела – Уоллиса показал наличие статистически значимых различий между группами овощей по содержанию кадмия ( $H = 12,1$ ;  $p = 0,002$ ), железа ( $H = 16,8$ ;  $p = 0,0001$ ), цинка ( $H = 61,1$ ;  $p = 0,0001$ ), меди ( $H = 86,9$ ;  $p = 0,0001$ ) и алюминия ( $H = 16,8$ ;  $p = 0,0001$ ).

Концентрации меди ( $Me = 0,84$  мг/кг (0,64; 1,1)), цинка ( $Me = 3,3$  мг/кг (2,6; 4,5)), кадмия ( $Me = 0,016$  мг/кг (0,008; 0,028)) были самыми высокими в свекле столовой; железа – в картофеле ( $Me = 4,3$  мг/кг (3,2; 5,0)), алюминия – в моркови ( $Me = 0,51$  мг/кг (0,28; 0,97)). Содержание никеля и свинца в корнеплодах было статистически не различимо ( $p > 0,05$ ). Медиана содержания свинца и кадмия в овощной продукции не превышала максимально допустимые уровни. В то же время в единичных пробах обнаружено содержание кадмия выше гигиенических норм. Наибольшие уровни контаминации кадмием были в свекле столовой (0,16 мг/кг при допустимом уровне 0,03 мг/кг).

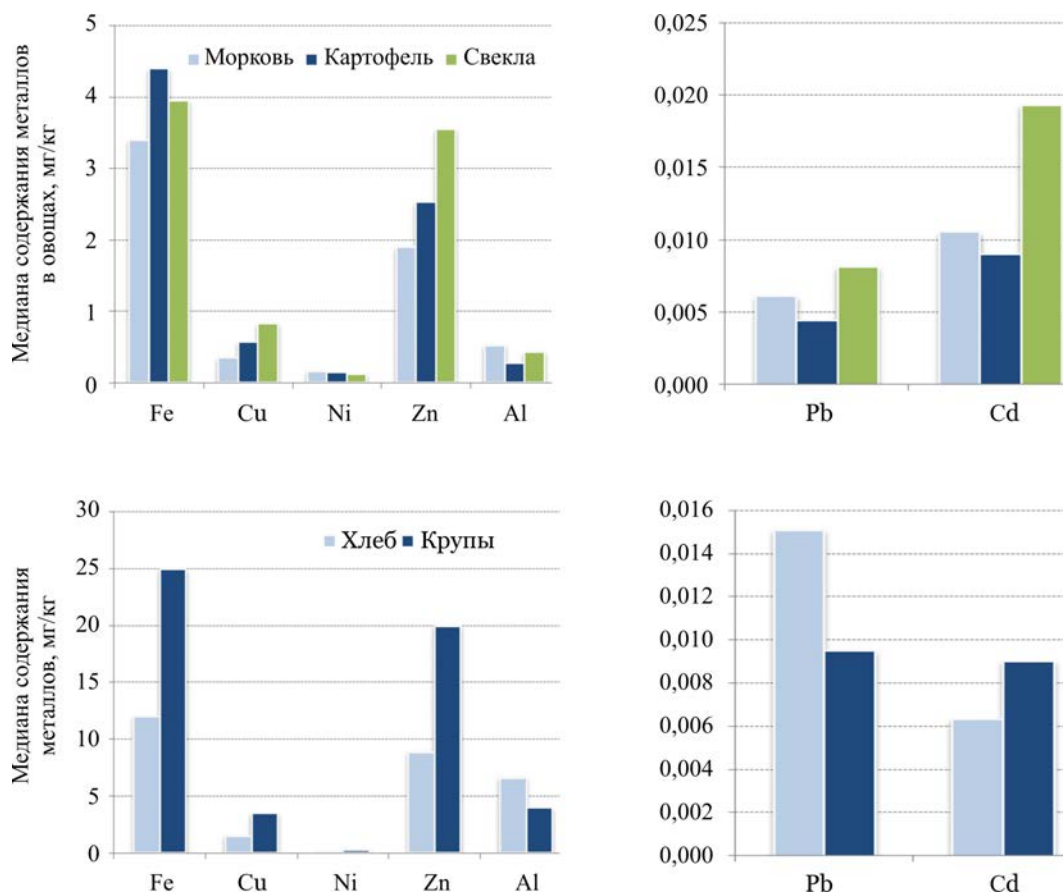


Рис. 1. Содержание микроэлементов в пищевых продуктах

Статистический анализ двух независимых групп продуктов (крупяных и хлебобулочных изделий) с помощью критерия Манна – Уитни показал значимые различия по содержанию меди ( $U = 179$ ;  $p = 0,0001$ ), цинка ( $U = 271$ ;  $p = 0,002$ ), никеля ( $U = 247$ ;  $p = 0,002$ ), кадмия ( $U = 4361$ ;  $p = 0,018$ ) и свинца ( $U = 7074$ ;  $p = 0,0001$ ). Содержание алюминия и железа статистически значимо не различалось ( $p > 0,05$ ). Так, больше всего цинка содержалось в цельнозерновых овсяных хлопьях (34 мг/кг), а меди – в гречневой крупе (5,7 мг/кг). Медиана содержания свинца и кадмия не превышала максимально допустимые уровни, больше всего свинца содержалось в хлебобулочных изделиях ( $Me = 0,015$  мг/кг (0,006; 0,029)), а кадмия – в крупяных ( $Me = 0,009$  мг/кг (0,005; 0,013)).

Анализ степени загрязненности химическими элементами проб овощей из разных районов республики позволил выявить специфику каждого района. При этом различия носили достоверный характер. Статистически значимые различия между районами установлены по содержанию железа ( $H = 24,0$ ;  $p = 0,0001$ ), меди ( $H = 15,7$ ;  $p = 0,001$ ), цинка ( $H = 12,8$ ;  $p = 0,005$ ), алюминия ( $H = 26,7$ ;  $p = 0,0001$ ), кадмия ( $H = 31,2$ ;  $p = 0,0001$ ) и свинца ( $H = 99,9$ ;  $p = 0,0001$ ). Результаты представлены на рис. 2.

Наибольшая концентрация меди ( $Me = 1,00$  мг/кг (0,47; 1,3)) и цинка ( $Me = 3,5$  мг/кг (2,3; 4,2)) обнаружена в овощах из юго-восточной части республики, что связано с расположением на этой территории горнодобывающих предприятий. Наименее загрязнены свинцом овощи из западной части республики. Наибольшие уровни кадмия по медианам установлены в овощах из центральной части республики (до 4 ПДК). Доля проб с превышением уровня ПДК также была выше в центральной части и составила 29 %. В других районах этот процент составлял менее 10, а доли медиан от ПДК варьировались от 1,1 до 3.

Таким образом, содержание металлов различалось в зависимости от вида овощей из-за их разной абсорбционной способности, а также из-за региональной степени загрязнения почвы и атмосферы.

Полученные в процессе исследования данные о содержании элементов в зерномучной продукции и овощных культурах были использованы для расчета экспозиции контаминантами детского и взрослого населения (табл. 1).

Суточная доза поступления металла зависит как от его уровня в пищевых продуктах, так и от потребляемого количества. Ежедневное потребление овощей, в том числе картофеля, в Республике Башкортостан составляет в среднем 400 г на человека, а крупяных и хлебобулочных изделий – около 300 г.<sup>2</sup> Министерством здравоохранения Российской Федерации рекомендовано около 340 г овощей на человека в день и 260 г зерномучной продукции. На основе результатов анкетного опроса [18] установлено, что ежедневное потребление овощей у детей в возрасте 7–11 лет составляет около 150 г, а крупяных и хлебобулочных изделий – около 380 г. Ежедневное потребление овощей было ниже рекомендованного, а зерномучная продукция в рационе превышала рекомендованные нормы в 1,5 раза.

Значение медианной экспозиции меди и цинка в организм взрослых значительно ниже значений переносимой суточной дозы (500 и 1000 мкг/кг массы тела в день для меди, цинка соответственно). Для детского населения поступление этих металлов было выше и соответствовало 6 % допустимой суточной дозы меди и 18,2 % допустимой суточной дозы цинка.

Расчетное суточное потребление железа составляет 12,4 % для взрослых и 30 % для детей от значения переносимой суточной дозы (0,8 мг/кг массы тела в день). По сравнению с овощными культурами, с хлебом и злаками поступало большее количество железа.

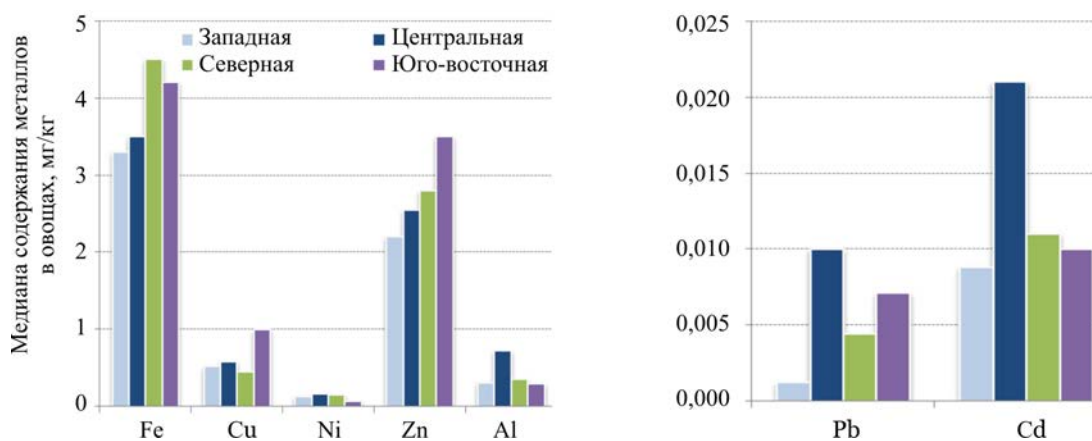


Рис. 2. Содержание микроэлементов в овощах, произведенных в районах Республики Башкортостан с различной экономической специализацией

<sup>2</sup> Потребление продуктов питания в домашних хозяйствах в 2020 году по итогам выборочного обследования бюджетов домашних хозяйств. – М.: Федеральная служба государственной статистики, 2021. – 83 с.

Таблица 1

Медианные значения поступления микроэлементов с пищевыми продуктами, мкг/кг массы тела в день

Микроэлемент	Взрослое население			Детское население		
	Овощи	Зерномучная продукция	$\Sigma$	Овощи	Зерномучная продукция	$\Sigma$
Свинец	0,032	0,053	0,085	0,029	0,15	0,18
Кадмий	0,072	0,033	0,11	0,065	0,093	0,16
Железо	22	77	99	20	219	239
Медь	3,6	9,5	6,9	3,3	27	30
Никель	0,70	0,99	1,7	0,63	2,6	3,2
Цинк	16	59	75	14	168	182
Алюминий	2,4	21	23	2,2	57	59

Медианы поступления никеля с исследованными пищевыми продуктами составили 8,5 и 16 % от значения переносимой суточной дозы (0,02 мкг/кг массы тела в день) для взрослых и детей соответственно. Установлено, что никель, содержащийся в хлебе и крупах, вносит больший по сравнению с овощными культурами вклад в суммарную суточную нагрузку для детского населения, разница между поступлением никеля с данными группами продуктов для взрослого населения была минимальна.

Суточная доза для алюминия составила 1,6 мг для взрослого и 1,8 мг для детского населения, что значительно ниже, чем переносимый предел ежедневного потребления, значение которого составляет 7 мг/кг массы тела, что соответствует 70 мг в сутки для взрослых и 30 мг для детей. Наибольший вклад в поступление алюминия вносила зерномучная продукция.

Переносимый предел ежедневного перорального поступления свинца, рекомендованный ФАО/ВОЗ для взрослых, составляет 3,6 мкг/кг в сутки. Принимая во внимание среднюю массу тела – 70 кг для взрослых и 30 кг для детей, – получим, что в регионах допустимая суточная доза свинца составит 250 и 107 мкг соответственно. Согласно нашим расчетам, медиана поступления свинца в организм детского населения максимальна при потреблении зерномучной продукции и составляет 0,18 мкг, что намного ниже допустимого предела.

Общая суточная норма поступления кадмия соответствует 11 и 16 % допустимой суточной дозы кадмия (1 мкг/масса тела в день) для взрослых и детей соответственно. Учитывая, что кадмий является токсичным металлом, потенциальным канцерогеном

для человека, имеющим длительный период полураспада, следует тщательно следить за его поступлением из других пищевых продуктов и питьевой воды.

Для определения потенциального риска развития неканцерогенных эффектов для здоровья населения от воздействия металлов были рассчитаны коэффициенты опасности каждого элемента ( $HQ$ ), в том числе при поступлении с разными пищевыми продуктами (табл. 2).

Результаты показали, что суммарный неканцерогенный риск, связанный с воздействием металлов через потребление овощей, был ниже соответствующего допустимого предела ( $HQ < 1$ ) и составил для взрослых 0,47, для детей – 0,43. Для взрослого населения при употреблении крупяных и хлебобулочных изделий коэффициент опасности каждого металла не превысил допустимого значения.

Однако для детей риск от поступления меди составил 1,42, что в 3 раза выше, чем у взрослых. В целом дети более восприимчивы к загрязнителям окружающей среды из-за их физиологических характеристик (повышенной абсорбции некоторых веществ в желудочно-кишечном тракте, меньшей массы тела). При ранжировании изучаемых групп пищевых продуктов установлено, что наибольший вклад в экспозицию кадмием (30 %) вносят овощи; в экспозицию медью (45 %) и железом (22 %) – зерномучная продукция и овощи.

Также были рассчитаны коэффициенты опасности развития неканцерогенных эффектов при поступлении металлов в организм жителей Республики Башкортостан с овощными культурами из различных районов (рис. 3).

Таблица 2

Коэффициент опасности ( $HQ$ ) микроэлементов в пищевых продуктах

Микроэлемент	Взрослое население			Детское население		
	Овощи	Зерномучная продукция	$\Sigma HQ$	Овощи	Зерномучная продукция	$\Sigma HQ$
Свинец	0,01	0,02	0,02	0,008	0,04	0,05
Кадмий	0,14	0,07	0,21	0,1	0,2	0,32
Железо	0,07	0,3	0,33	0,07	0,7	0,80
Медь	0,2	0,5	0,69	0,2	1,42	1,60
Никель	0,002	0,002	0,00	0,001	0,005	0,01
Цинк	0,05	0,2	0,25	0,05	0,6	0,61
Алюминий	0,002	0,02	0,02	0,002	0,06	0,06

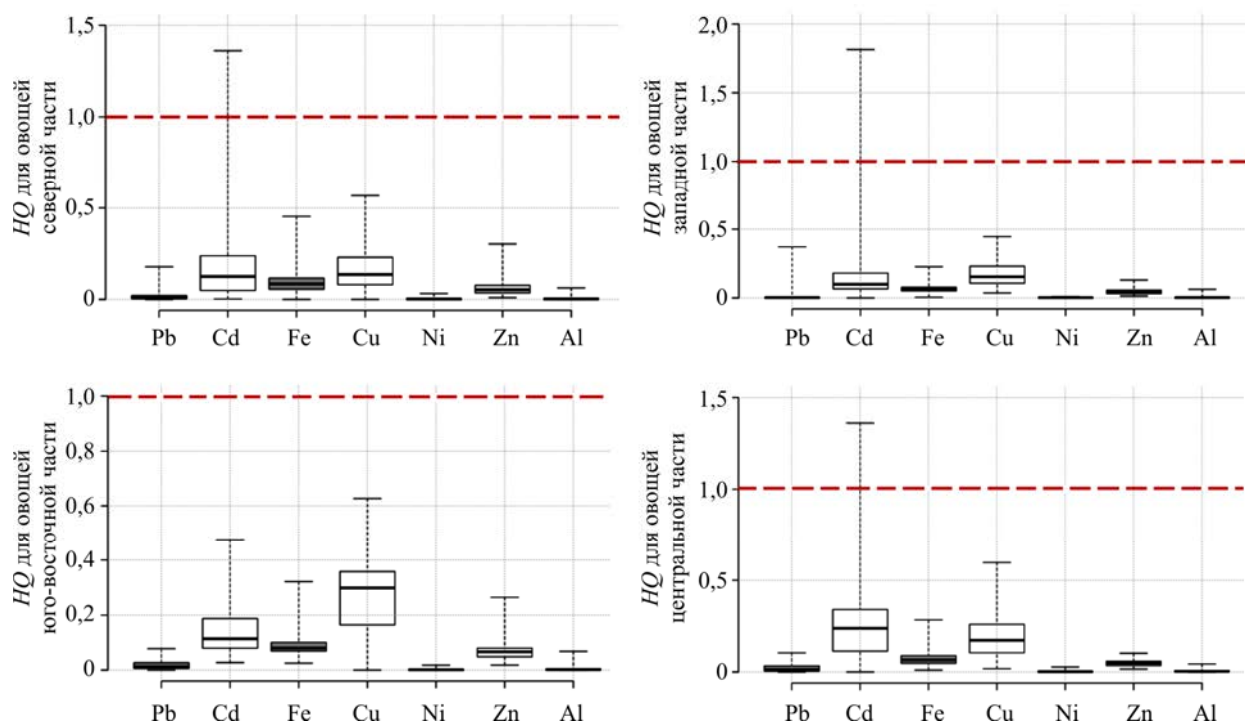


Рис. 3. Коэффициенты опасности развития неканцерогенных эффектов при поступлении металлов в организм жителей Республики Башкортостан с овощными культурами

Таблица 3

Оценка канцерогенного риска здоровью жителей Республики Башкортостан при употреблении пищевых продуктов

Микроэлемент	Взрослое население		Детское население	
	Овощи	Зерномучная продукция	Овощи	Зерномучная продукция
Свинец	$1,5 \cdot 10^{-6}$	$2,5 \cdot 10^{-6}$	$1,4 \cdot 10^{-6}$	$7,0 \cdot 10^{-6}$
Кадмий	$2,7 \cdot 10^{-5}$	$1,2 \cdot 10^{-5}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$	$3,5 \cdot 10^{-5}$
Суммарный риск	$4,4 \cdot 10^{-5}$		$6,9 \cdot 10^{-5}$	

Согласно полученным результатам, на территории исследованных районов риск развития у населения вредных эффектов при ежедневном поступлении с овощными культурами свинца, железа, никеля, цинка и алюминия характеризуется как допустимый. Суммарный коэффициент опасности варьировался от 0,36 для западной части республики до 0,57 для центральной части. При этом максимальный вклад в суммарный индекс опасности вносил кадмий во всех регионах республики. Коэффициент опасности для кадмия был обычно ниже единицы, но около 25 % проанализированных образцов имели  $HQ$  от 1 до 2.

При одновременном поступлении контаминантов с продуктами питания в качестве критических органов и систем выявлены: желудочно-кишечный тракт и печень ( $HI$  равен 0,69 для взрослых, 1,60 – для детей), кровь ( $HI = 0,59$  для взрослых,  $HI = 1,41$  для детей), иммунная система ( $HI = 0,33$  для взрослых,  $HI = 0,80$  для детей), гормональная система ( $HI = 0,23$  для взрослых,  $HI = 0,37$  для детей), почки ( $HI = 0,21$  для взрослых,  $HI = 0,32$  для детей).

Вероятность развития злокачественных новообразований при пероральном поступлении с пищевыми продуктами свинца и кадмия находится в ин-

тервале  $10^{-6}$ – $10^{-4}$ , что соответствует зоне условно приемлемого (допустимого) риска (табл. 3). Однако при превышении ПДК по кадмию в некоторых пробах овощей до 4 раз среднесуточная доза поступления металла выходит за рамки безопасной. В результате индивидуальный канцерогенный риск также возрастает и приближается к границе допустимого. Данное исследование подчеркивает актуальность мониторинга сельскохозяйственной продукции по показателям безопасности и оценки вредного воздействия для детского населения, поскольку их организм имеет более низкую способность метаболизировать, детоксицировать и выводить токсины [19–21].

**Выводы.** Выполненные исследования показали, что в целом сельскохозяйственная продукция, выращенная в личных подсобных хозяйствах, и хлебобулочные / крупяные изделия, реализуемые на территории Республики Башкортостан, не характеризуются экстремальными уровнями загрязнения токсичными элементами. Среди исследуемых групп местных пищевых продуктов овощи, загрязненные кадмием, будут иметь относительно более высокий потенциальный риск для здоровья, особенно для

людей, проживающих в центральных районах республики ( $HQ = 0,57$ ).

При одновременном поступлении контаминантов с продуктами питания в качестве критических органов и систем выявлены: желудочно-кишечный тракт и печень ( $HI$  равен 0,69 для взрослых, 1,60 – для детей), кровь ( $HI = 0,59$  для взрослых,  $HI = 1,41$  для детей). В отношении прочих органов и систем неканцерогенный риск не превышает допустимые уровни.

Наибольший вклад в риск развития неонкологических заболеваний вносят медь (45 %), кадмий (30 %), тогда как вклад других элементов составляет менее 20 %. Установлено, что потенциальный риск для здоровья детского населения связан с потреблением крупяных и хлебобулочных изделий (3,01), тогда как потребление овощей составляет незначительную часть (0,43). Наиболее высокие суммарные значения индексов опасности установлены для группы веществ, влияющих на желудочно-кишечный тракт, печень и кровь. Суммарный канцерогенный риск от

потребления пищевых продуктов на уровне медианы составил  $4,4 \cdot 10^{-5}$  для взрослых и  $6,9 \cdot 10^{-5}$  для детей, что соответствует зоне допустимого риска. Таким образом, даже при концентрациях элементов ниже ПДК формируются потенциальные риски для здоровья.

Ограничения исследования: показанные риски формируются при употреблении исключительно местной продукции, и результаты исследования не следует распространять на другие территории.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021–2025 годы «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России», п 4.1.3 «Совершенствование мониторинга за качеством и безопасностью пищевых продуктов на основе токсико-гигиенической оценки приоритетных контаминантов» (Рег. № ННКОКТ 121062100054-0).

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

### Список литературы

1. Dietary policies to reduce non-communicable diseases / A. Afshin, R. Micha, S. Khatibzadeh, L. Schmidt, D. Mozafarian // The handbook of global health policy / ed. by G.W. Brown, G. Yamey, S. Wamala. – 2014. – Chapter 9. – P. 177–193. DOI: 10.1002/9781118509623.ch9
2. Садыков Р.М., Мигунова Ю.В. Рациональное питание детей в семье как фактор здоровья населения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, № 1. – С. 23–27. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-1-23-27
3. Evans C.E.L. Sugars and health: a review of current evidence and future policy // Proc. Nutr. Soc. – 2017. – Vol. 76, № 3. – P. 400–407. DOI: 10.1017/S0029665116002846
4. Story M.T., Duffy E. Supporting healthy eating: synergistic effects of nutrition education paired with policy, systems, and environmental changes // Nutrition education: Strategies for improving nutrition and healthy eating in individuals and communities. – Basel, Switzerland: Karger Publ., 2020. – Vol. 92. – P. 69–81. DOI: 10.1159/000499549
5. Хамитова Р.Я., Степанова Н.В. Тяжелые металлы и город: некоторые аспекты контроля и оценки воздействия (на примере г. Казани). – Казань: Экон, 2004. – 224 с.
6. Micronutrients: dietary intake v. supplement use / J.V. Woodside, D. McCall, C. McGartland, I.S. Young // Proc. Nutr. Soc. – 2005. – Vol. 64, № 4. – P. 543–553. DOI: 10.1079/PNS2005464
7. Клещина Ю.В., Елисеев Ю.Ю. Мониторинг за контаминацией продовольственного сырья и пищевых продуктов токсичными элементами // Гигиена и санитария. – 2013. – Т. 92, № 1. – С. 81–82.
8. Фролова О.А., Бочаров Е.П., Ахтямова Л.А. Оценка риска от воздействия химических контаминантов в пищевых продуктах // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 8. – С. 743–748. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-743-748
9. Анализ риска здоровью трудоспособного населения, обусловленного контаминацией пищевых продуктов (опыт Самарской области) / Д.О. Горбачев, О.В. Сазонова, Л.М. Бородин, М.Ю. Гаврюшин // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 42–49. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.05
10. Мониторинг содержания меди, цинка и свинца в продуктах питания местного производства / В.М. Боев, Н.А. Лесцова, В.Н. Дунаев, М.В. Фокин // Здоровье населения и среда обитания – ЗНССО. – 2005. – Т. 143, № 2. – С. 18–21.
11. Литвинова О.С., Верещагин А.И., Михайлов Н.А. Разработка модели для оценки мониторинга за химическим загрязнением пищевых продуктов в режиме реального времени // Вопросы питания. – 2009. – Т. 78, № 3. – С. 18–25.
12. Heavy metal accumulation in vegetable species and health risk assessment in Serbia / S. Pajević, D. Arsenov, N. Nikolić, M. Borišev, D. Orčić, M. Župunski, N. Mimica-Dukić // Environ. Monit. Assess. – 2018. – Vol. 190, № 8. – P. 459. DOI: 10.1007/s10661-018-6743-y
13. Toxicity of cadmium and its health risks from leafy vegetable consumption / Y. Huang, C. He, C. Shen, J. Guo, S. Mubeen, J. Yuan, Z. Yang // Food Funct. – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 1373–1401. DOI: 10.1039/C6FO01580H
14. Бондарев Н.С., Бондарева Г.С., Хазиева Е.Е. Аналитическое исследование потребления овощей в регионах Российской Федерации // Вестник аграрной науки. – 2020. – Т. 84, № 3. – С. 83–92. DOI: 10.17238/issn2587-666X.2020.3.83
15. Cherfi A., Abdoun S., Gaci O. Food survey: levels and potential health risks of chromium, lead, zinc and copper content in fruits and vegetables consumed in Algeria // Food Chem. Toxicol. – 2014. – Vol. 70. – P. 48–53. DOI: 10.1016/j.fct.2014.04.044
16. Heavy metal toxicity and the environment / P.B. Tchounwou, C.G. Yedjou, A.K. Patlolla, D.J. Sutton // Exp. Suppl. – 2012. – Vol. 101. – P. 133–164. DOI: 10.1007/978-3-7643-8340-4\_6
17. Dietary exposure to essential and toxic trace elements from a Total diet study in an adult Lebanese urban population / L. Nasreddine, O. Nashalian, F. Naja, L. Itani, D. Parent-Massin, M. Nabhani-Zeidan, N. Hwalla // Food Chem. Toxicol. – 2010. – Vol. 48, № 5. – P. 1262–1269. DOI: 10.1016/j.fct.2010.02.020
18. Неферментные нутриенты рациона питания здоровых детей дошкольного и школьного возраста / М.Р. Яхина, М.И. Астахова, Г.Р. Аллаярова, Э.А. Аухадиева, Д.Э. Мусабиров, Р.А. Даукаев, Е.Е. Зеленковская // Медико-биоло-

гические и нутрициологические аспекты здоровьесберегающих технологий: материалы II Международной научно-практической конференции. – Кемерово, 19 ноября 2021 г. – С. 160–164.

19. Cadmium exposure and risk of breast cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies / T. Filippini, D. Torres, C. Lopes, C. Carvalho, P. Moreira, A. Naska, M.-I. Kasdagli, M. Malavolti [et al.] // Environ. Int. – 2020. – Vol. 142. – P. 105879. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105879

20. Effects of lead and cadmium on the immune system and cancer progression / M. Ebrahimi, N. Khalili, S. Razi, M. Keshavarz-Fathi, N. Khalili, N. Rezaei // J. Environ. Health Sci. Eng. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 335–343. DOI: 10.1007/s40201-020-00455-2

21. Chandravanshi L., Shiv K., Kumar S. Developmental toxicity of cadmium in infants and children: a review // Environ. Anal. Health Toxicol. – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. e2021003-0. DOI: 10.5620/eaht.2021003

*Риски для здоровья населения, обусловленные контаминацией пищевых продуктов местного производства / А.С. Фазлиева, Р.А. Даукаев, Д.О. Каримов, С.Р. Афонкина, Г.Р. Аллаярова, Э.А. Аухадиева // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 100–108. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.09*

UDC 614.3: 613.26

DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.09.eng



Research article

## PUBLIC HEALTH RISKS CAUSED BY CONTAMINATION OF LOCAL FOOD PRODUCTS

**A.S. Fazlieva, R.A. Daukaev, D.O. Karimov, S.R. Afonkina, G.R. Allayarova, E.A. Aukhadieva**

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 94 Stepana Kuvykina Str., Ufa, 450106, Russian Federation

*Food safety is a major concern around the world due to toxic metal contamination in food and associated health risks. Vegetables, cereals and baked goods make up a large part of a healthy human diet as vital sources of nutrients, minerals and fiber. Long-term intake of metals with food facilitates their accumulation in the human body.*

*The study aimed to assess health risks for adults and children caused by alimentary intake of chemical elements with local food products.*

*The study was conducted in the Republic of Bashkortostan, which is a territory with a developed agricultural and industrial complex. A total of 524 plant samples were selected and analyzed to identify levels of lead, cadmium, copper, zinc, iron, nickel and aluminum in them by using atomic absorption analysis. Samples included bakery and cereal products sold in the republic and vegetable products from private farms.*

*The article describes the results of hygienic assessment with its focus on contents of essential and toxic elements in locally produced foods. Intake of contaminants with local food products was established based on the data on average food consumption per capita. We determined contributions made by two groups of traditional mass-consumption products to the total exposure that influences health of people living in different districts across the republic. The study established the total hazard quotient of non-carcinogenic effects to be higher than its threshold value and to equal 3.43 for children and 1.54 for*

© Fazlieva A.S., Daukaev R.A., Karimov D.O., Afonkina S.R., Allayarova G.R., Aukhadieva E.A., 2022

**Anna S. Fazlieva** – Junior Researcher of Chemical Analysis Department (e-mail: nytik-21@yandex.ru; tel.: +7 (927) 944-22-77; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0037-6791>).

**Rustem A. Daukaev** – Candidate of Biological Sciences, Head of Chemical Analysis Department (e-mail: ufa.lab@yandex.ru; tel.: +7 (347) 255-19-12; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0421-4802>).

**Denis O. Karimov** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: karimovdo@gmail.com; tel.: +7 (347) 944-22-77; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0039-6757>).

**Svetlana R. Afonkina** – Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher of Chemical Analysis Department (e-mail: ufa.lab@yandex.ru; tel.: +7 (347) 255-19-12; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0445-9057>).

**Guzel R. Allayarova** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Chemical Analysis Department (e-mail: ufa.lab@yandex.ru; tel.: +7 (347) 255-19-12; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0838-3598>).

**Elvira A. Aukhadieva** – Junior Researcher of Chemical Analysis Department (e-mail: ufa.lab@yandex.ru; tel.: +7 (347) 255-19-12; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6793-6992>).



adults. The greatest contributions to the total hazard quotients were made by copper (45 %) and cadmium (30 %). Our assessment of carcinogenic risks caused by intake of contaminants with foods revealed that the total health risk as per the median value corresponded to its permissible level.

**Keywords:** risk assessment, metals, safety, quality, diet, vegetables, cereals, bakery products.

## References

1. Afshin A., Micha R., Khatibzadeh S., Schmidt L., Mozaffarian D. Dietary policies to reduce non-communicable diseases. In book: The handbook of global health policy. In: G.W. Brown, G. Yamey, S. Wamala eds., 2014, Chapter 9, pp. 177–193. DOI: 10.1002/9781118509623.ch9
2. Sadykov R.M., Migunova Yu.V. The rational diet of children in family as a factor of population health. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdorookhraneniya i istorii meditsiny*, 2019, vol. 27, no. 1, pp. 23–27. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-1-23-27 (in Russian).
3. Evans C.E.L. Sugars and health: a review of current evidence and future policy. *Proc. Nutr. Soc.*, 2017, vol. 76, no. 3, pp. 400–407. DOI: 10.1017/S0029665116002846
4. Story M.T., Duffy E. Supporting healthy eating: synergistic effects of nutrition education paired with policy, systems, and environmental changes. *Nutrition education: Strategies for improving nutrition and healthy eating in individuals and communities*. Basel, Switzerland, Karger Publ., 2020, vol. 92, pp. 69–81. DOI: 10.1159/000499549
5. Khamitova R.Ya., Stepanova N.V. Tyazhelye metally i gorod: nekotorye aspekty kontrolya i otsenki vozdeistviya (na primere g. Kazani) [Heavy metals and the city: some aspects of monitoring and impact assessment (on the example of Kazan)]. *Kazan', Erkon*, 2004, 224 p. (in Russian).
6. Woodside J.V., McCall D., McGartland C., Young I.S. Micronutrients: dietary intake v. supplement use. *Proc. Nutr. Soc.*, 2005, vol. 64, no. 4, pp. 543–553. DOI: 10.1079/PNS2005464
7. Kleshchina Yu.V., Eliseev Yu.Yu. Monitoring for contamination of food commodities and food products with toxic elements. *Gigiena i sanitariya*, 2013, vol. 92, no. 1, pp. 81–82 (in Russian).
8. Frolova O.A., Bocharov E.P., Akhtyamova L.A. Risk assessment from exposure to chemical contaminants in food. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 8, pp. 743–748. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-743-748 (in Russian).
9. Gorbachev D.O., Sazonova O.V., Borodina L.M., Gavryushin M.Y. Analyzing health risks for employable population caused by food products contamination (experience gained in Samara region). *Health Risk Analysis*, 2019, no. 3, pp. 42–49. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.05.eng
10. Boev V.M., Lestova N.A., Dunaev V.N., Fokin M.V. Monitoring sodержaniya medi, tsinka i svintsya v produktakh pitaniya mestnogo proizvodstva [Monitoring of copper, zinc and lead content in locally produced food]. *ZNiSO*, 2005, no. 2 (143), pp. 18–21 (in Russian).
11. Litvinova O.S., Vereshchagin A.I., Mikhaylov N.A. Razrabotka modeli dlya otsenki monitoringa za khimicheskimi zagryazneniyami pishchevykh produktov v rezhime real'nogo vremeni [Developing a model to evaluate monitoring of chemical contamination of foods in real time]. *Voprosy pitaniya*, 2009, vol. 78, no. 3, pp. 18–25 (in Russian).
12. Pajević S., Arsenov D., Nikolić N., Borišev M., Orčić D., Župunski M., Mimica-Dukić N. Heavy metal accumulation in vegetable species and health risk assessment in Serbia. *Environ. Monit. Assess.*, 2018, vol. 190, no. 8, pp. 459. DOI: 10.1007/s10661-018-6743-y
13. Huang Y., He C., Shen C., Guo J., Mubeen S., Yuan J., Yang Z. Toxicity of cadmium and its health risks from leafy vegetable consumption. *Food Funct.*, 2017, vol. 8, no. 4, pp. 1373–1401. DOI: 10.1039/C6FO01580H
14. Bondarev N.S., Bondareva G.S., Khazieva E.E. Analytical study of consumption of vegetables in the regions of the Russian Federation. *Vestnik agrarnoi nauki*, 2020, vol. 84, no. 3, pp. 83–92. DOI: 10.17238/issn2587-666X.2020.3.83 (in Russian).
15. Cherfi A., Abdoun S., Gaci O. Food survey: levels and potential health risks of chromium, lead, zinc and copper content in fruits and vegetables consumed in Algeria. *Food Chem. Toxicol.*, 2014, vol. 70, pp. 48–53. DOI: 10.1016/j.fct.2014.04.044
16. Tchounwou P.B., Yedjou C.G., Patlolla A.K., Sutton D.J. Heavy metal toxicity and the environment. *Exp. Suppl.*, 2012, vol. 101, pp. 133–164. DOI: 10.1007/978-3-7643-8340-4\_6
17. Nasreddine L., Nashalian O., Naja F., Itani L., Parent-Massin D., Nabhani-Zeidan M., Hwalla N. Dietary exposure to essential and toxic trace elements from a Total diet study in an adult Lebanese urban population. *Food Chem. Toxicol.*, 2010, vol. 48, no. 5, pp. 1262–1269. DOI: 10.1016/j.fct.2010.02.020
18. Yakhina M.R., Astakhova M.I., Allayarova G.R., Aukhadieva E.A., Musabirov D.E., Daukaev R.A., Zelenkovskaya E.E. Non-enzyme nutrients in the diet of healthy preschool and school-age children. *Mediko-biologicheskie i nutritsiologicheskie aspekty zdorov'esberegayushchikh tekhnologii: materialy II Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Kemerovo, November 19, 2021, pp. 160–164 (in Russian).
19. Filippini T., Torres D., Lopes C., Carvalho C., Moreira P., Naska A., Kasdagli M.-I., Malavolti M. [et al.]. Cadmium exposure and risk of breast cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *Environ. Int.*, 2020, vol. 142, pp. 105879. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105879
20. Ebrahimi M., Khalili N., Razi S., Keshavarz-Fathi M., Khalili N., Rezaei N. Effects of lead and cadmium on the immune system and cancer progression. *J. Environ. Health Sci. Eng.*, 2020, vol. 18, no. 1, pp. 335–343. DOI: 10.1007/s40201-020-00455-2
21. Chandravanshi L., Shiv K., Kumar S. Developmental toxicity of cadmium in infants and children: a review. *Environ. Anal. Health Toxicol.*, 2021, vol. 36, no. 1, pp. e2021003-0. DOI: 10.5620/caht.2021003

Fazlieva A.S., Daukaev R.A., Karimov D.O., Afonkina S.R., Allayarova G.R., Aukhadieva E.A. Public health risks caused by contamination of local food products. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 100–108. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.09.eng

Получена: 11.07.2022

Одобрена: 15.11.2022

Принята к публикации: 18.12.2022





## О ДОСТАТОЧНОСТИ ОБОСНОВАНИЯ МАКСИМАЛЬНОГО ДОПУСТИМОГО УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ ЗИЛПАТЕРОЛА В МЯСНОЙ ПРОДУКЦИИ

С.Е. Зеленкин<sup>1</sup>, П.З. Шур<sup>1</sup>, Д.А. Кирьянов<sup>1</sup>, В.М. Чигвинцев<sup>1</sup>,  
О.Ю. Устинова<sup>1</sup>, В.А. Фокин<sup>1</sup>, Д.В. Суворов<sup>1</sup>, Е.В. Федоренко<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Научно-практический центр гигиены, Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

Объединенным Комитетом экспертов ФАО/ВОЗ был рекомендован максимально допустимый уровень содержания зилпатерола в мясе на уровне 0,5 мкг/кг на основании результатов анализа ряда научных исследований. Тем не менее обоснование рекомендованных нормативов нуждается в детальном обсуждении.

Осуществлен анализ обоснованности предложений ФАО/ВОЗ максимального допустимого уровня (МДУ) содержания зилпатерола в мясе по критерию риска для здоровья потребителей.

Анализ результатов исследований показал, что недействующая и минимальная действующая дозы установлены с учетом негативного воздействия на различные органы и системы организма. В качестве отправной точки для установления МДУ была принята пороговая доза при остром воздействии (LOAEL), обуславливающая формирование негативных эффектов со стороны нервной системы (развитие тремора). Однако модифицирующие факторы, использованные для разработки МДУ, не аргументированы. Также установлено, что минимальный действующий уровень для нервной системы при остром воздействии существенно меньше недействующих уровней для других органов и систем при хроническом воздействии, поэтому указанные результаты представляются противоречивыми.

Дополнительным фактором, который необходимо учитывать, является широкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой популяции и факторов риска их развития. Поэтому не менее серьезным является потенциальное негативное действие на указанную систему, которое было однозначно выявлено и в острых, и в хронических экспериментах.

Проведенное моделирование динамики риска здоровью, обусловленного негативным воздействием потребления мясopодуKтов с остаточным содержанием зилпатерола, показало, что недопустимый уровень риска формирования неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы формируется даже при содержании зилпатерола на уровне чувствительности метода определения. Следовательно, принятие в настоящее время предлагаемых максимальных допустимых уровней содержания зилпатерола в мясе является преждевременным. Рекомендуется ограничить его содержание на уровне нижнего предела определения.

**Ключевые слова:** зилпатерол, пищевая продукция, мясная продукция, оценка риска, максимальный допустимый уровень, LOAEL, NOAEL, математическое моделирование.

© Зеленкин С.Е., Шур П.З., Кирьянов Д.А., Чигвинцев В.М., Устинова О.Ю., Фокин В.А., Суворов Д.В., Федоренко Е.В., 2022  
**Зеленкин Сергей Евгеньевич** – младший научный сотрудник отдела анализа риска здоровью (e-mail: zelenkin@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0259-5509>).

**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>).

**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>).

**Чигвинцев Владимир Михайлович** – кандидат физико-математических наук, научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов (e-mail: cvm@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0345-3895>).

**Устинова Ольга Юрьевна** – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе (e-mail: ustanova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-32-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

**Фокин Владимир Андреевич** – научный сотрудник отдела анализа риска здоровью (e-mail: fokin@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0539-7006>).

**Суворов Дмитрий Владимирович** – младший научный сотрудник отдела анализа риска здоровью (e-mail: suvorov@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3594-2650>).

**Федоренко Екатерина Валерьевна** – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по сопровождению практического санитарно-эпидемиологического надзора и работе с ЕЭК (e-mail: afedorenko71@mail.ru; тел.: +375 (17) 284-13-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1240-1234>).

В настоящее время в мировой практике животноводства для увеличения продуктивности используются стимуляторы роста. Наряду с гормональными стимуляторами (стильбены, стероидные гормоны) практический интерес представляют негормональные стимуляторы роста, среди которых особое внимание уделяется бета-агонистам (рактопамин, зилпатерол, кленбутерол). Наибольший интерес с точки зрения безопасности для здоровья населения из всех бета-агонистов представляет зилпатерол.

В отдельных странах зилпатерол используется в виде соединения зилпатерола гидрохлорида в качестве кормовой добавки [1]. Целью применения зилпатерола является наращивание мышечной (миотической) и сокращение жировой массы, а также повышение эффективности использования кормов (наращивание миотической массы в результате использования кормовой добавки) у крупного рогатого скота [2].

На данный момент в ряде стран (Бразилия, Канада, Гватемала, Гондурас, Никарагуа, Перу, США и др.) использование зилпатерола гидрохлорида в качестве кормовой добавки признано безопасным для здоровья потребителей [3], в то время как Китай и Тайвань запрещают его использование в сельском хозяйстве и животноводстве [4]. В странах Европейского союза с 1996 г. применение  $\beta$ -агонистов (включая зилпатерол) разрешено только в ветеринарно-терапевтических целях. Вместе с тем его остаточное количество в мясе и мясопродуктах не регулируется<sup>1</sup>.

Зилпатерол может оказывать влияние на  $\beta$ -адренорецепторы скелетной мускулатуры и гладкой мускулатуры бронхов, матки, сердца, сосудов и других органов [5–8]. Для человека неблагоприятные эффекты при поступлении зилпатерола ассоциированы с его фармакологической активностью и могут быть связаны с воздействием на сердечно-сосудистую систему (ССС) (с развитием сердечной недостаточности и дальнейшим сокращением ожидаемой продолжительности жизни [9–12]), дыхательную систему, нервную систему и общим действием на организм (в частности, увеличение температуры тела) [13], т.е. поступление его остаточных количеств с пищевыми продуктами может формировать недопустимый (неприемлемый) риск для здоровья населения.

В связи с этим в 2016 г. Объединенный Комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (JECFA) на основании результатов анализа ряда научных исследований рекомендовал максимальный допустимый уровень (МДУ) содержания зилпатерола в мясе на уровне 0,5 мкг/кг [14]. Тем не менее обоснование рекомендованных нормативов нуждается в детальном обсуждении.

**Цель исследования** – анализ обоснованности предложений ФАО/ВОЗ максимального допустимого уровня содержания зилпатерола в мясе по критерию риска для здоровья потребителей.

Анализ результатов исследований, использованных JECFA, показал, что в исследованиях острого действия, проводимых с участием добровольцев, в том числе больных астмой (как наиболее чувствительная группа), установлены недействующая (NOAEL) и минимальная действующая (LOAEL) дозы с учетом негативного воздействия на различные органы и системы организма (табл. 1). Установлено, что LOAEL-эффекты со стороны CCC составляют 0,25 мг/чел., со стороны респираторной системы – 0,1 мг/чел., со стороны нервной системы – 0,05 мг/чел. В свою очередь NOAEL-эффекты со стороны CCC составили 0,1 мг/чел., со стороны респираторной системы – 0,05 мг/чел. Недействующий уровень, обуславливающий негативные эффекты со стороны нервной системы в пределах изучаемой экспозиции, установить не удалось [14].

В хронических исследованиях на животных также были установлены недействующие дозы и минимальные действующие дозы со стороны сердечно-сосудистой системы, крови и системных эффектов (табл. 2). Так, LOAEL, обеспечивающая формирование негативных эффектов, со стороны CCC и крови составляла 0,05 мг/кг массы тела, со стороны системных эффектов – от 0,06 до 20,0 мг/кг массы тела. NOAEL-эффекты со стороны CCC составляли 0,01 мг/кг массы тела; со стороны крови – 0,02 мг/кг массы тела; со стороны системных эффектов – 0,2 мг/кг массы тела. Информация об исследовании хронического действия зилпатерола на нервную систему в материалах JECFA не приведена.

Таким образом, представленная JECFA информация показывает, что недействующий уровень при остром воздействии на нервную систему не установлен. Вместе с тем данных о негативном действии зилпатерола в диапазонах исследуемых доз при его хроническом поступлении на нервную систему не приведено.

Также установлено, что минимальный действующий уровень для нервной системы при остром воздействии существенно меньше недействующих уровней для других органов и систем при длительном воздействии, поэтому указанные результаты представляются противоречивыми.

Тем не менее в качестве отправной точки для установления МДУ была принята пороговая доза при остром воздействии (LOAEL), обуславливающая формирование негативных эффектов со стороны нервной системы (развитие тремора) на уровне 0,71 мкг/кг массы тела [14]. В качестве LOAEL была принята наименьшая доза, включенная в исследование. Вероятно, выбор такого критического эффекта связан с тем, что в большом количестве исследовательских работ в качестве критического неблагоприятного эффекта при кратковременном пероральном поступлении зилпатерола отмечают тремор скелетных мышц [15–18].

<sup>1</sup> Council Directive 96/22/EC of 29 April 1996 concerning on the use in stockfarming of certain substances having a hormonal or thyrostatic action and of beta-agonists, and repealing Directives 81/602/EEC, 88/146/EEC and 88/299/EEC // Official Journal of the European Communities. – 1996. – № L 125/3. – P. 3–9.

Таблица 1

Результаты исследований JECFA по влиянию зилпатерола на человека при пероральном поступлении

Критический эффект	NOAEL, мг/чел.*	LOAEL, мг/чел.
Сердечно-сосудистая система:	0,10	0,25
Систолическое артериальное давление (повышение)	0,25	0,50
Диастолическое артериальное давление (повышение)	0,25	0,50
Объем сердечного выброса (увеличение)	0,25	0,50
Увеличение частоты сердечных сокращений	0,10	0,25
Дыхательная система: бронходилатация	0,05	0,10
Нервная система: тремор	–	0,05

Примечание: \* – масса тела принята за 70 кг.

Таблица 2

Результаты исследований влияния зилпатерола на организм при хроническом действии

Изучаемый вид	Критический эффект	NOAEL, мг/кг массы тела в день	LOAEL, мг/кг массы тела в день
Мыши	Изменения соотношения форменных элементов крови	0,02	0,05
Крысы	Снижение частоты сердечных сокращений	–	0,05
	Увеличение массы тела	–	0,06
	Гиперсаливация, увеличение массы тела	0,2	2,0
Кролики	Увеличение массы тела	–	20,0
Собаки	Расширение периферических сосудов, увеличение частоты сердечных сокращений, снижение кровяного давления	–	0,5
Яванская обезьяна	Увеличение частоты сердечных сокращений	0,01	0,05

Допустимая суточная доза (ADI) была установлена на уровне 0–0,04 мкг/кг массы тела с применением фактора неопределенности 20, включая коэффициент неопределенности, равный 10 (экстраполяция результатов на наиболее чувствительных индивидуумов), и дополнительный коэффициент неопределенности, равный 2 (использование LOAEL вместо NOAEL). Вместе с тем отсутствуют сведения о применении фактора неопределенности, связанного с переносом результатов исследований при кратковременном воздействии на сценарии постоянного воздействия, несмотря на отсутствие недействующих уровней экспозиции в отношении критического эффекта. Кроме того, величина фактора неопределенности, учитывающего использование LOAEL вместо NOAEL, вряд ли является достаточной.

Вместе с тем целесообразно учитывать, что при периоде полувыведения зилпатерола из организма животных при пероральном поступлении от 3,69 до 4,81 ч [5] может не происходить полного выведения его из организма в течение суток. Это приводит к тому, что до 2 % поступающей дозы зилпатерола остается в организме. Исходя из этого, можно сделать заключение, что ежедневное потребление мяса с остаточными количествами зилпатерола может рассматриваться как фактор хронической экспозиции.

Дополнительным фактором, который необходимо, на наш взгляд, учитывать, является широкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой популяции, равно как и факторов риска их развития. Поэтому не менее серьезным является потенциальное негативное действие на указанную систему, которое с учетом анаболического действия зилпатерола было однозначно выявлено и в острых, и в хронических экспериментах на животных.

В связи с тем что релевантных данных о действии зилпатерола на нервную систему не было представлено, с целью прогнозирования риска, обусловленного нарушениями функций CCC при его воздействии, было проведено математическое моделирование динамики риска здоровью для двух сценариев ежедневного потребления мяса, содержащего зилпатерол на уровне МДУ, предлагаемых Объединенным Комитетом ФАО/ВОЗ (0,0005 мг/кг), и на уровне его нижнего предела определения (НПО) в мясопродуктах (0,0001 мг/кг) [19]. Для прогнозирования использовалась эволюционная модель накопления риска нарушений функций CCC в соответствии с методическими рекомендациями Евразийской экономической комиссии<sup>2</sup>.

Для расчетов применялось рекуррентное соотношение накопления риска функциональных нарушений:

<sup>2</sup> МР 2.1.10.0062-12. Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей: методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – 36 с.

$$R_{t+1} = R_t + (\alpha \cdot R_t + \beta \cdot D)C \quad (1)$$

с заданным начальным значением риска  $R_0$ ,  
 где  $R_{t+1}$  – риск нарушений в момент времени  $t+1$ ;  
 $R_t$  – риск нарушений в момент времени  $t$ ;  
 $\alpha$  – коэффициент эволюции риска за счет естественных причин;  
 $\beta$  – коэффициент воздействия зилпатерола;  
 $C$  – временной эмпирический коэффициент  
 (для суточного осреднения  $C = 0,00274$ );  
 $D$  – доза зилпатерола, мг/кг.

Коэффициент воздействия зилпатерола был установлен на основании модели, описывающей зависимость «экспозиция – вероятность эффекта», разработанной с учетом информации о влиянии зилпатерола на изменение вероятности маркера эффекта:

$$P = b_0 + b_1 \cdot D, \quad (2)$$

где  $P$  – вероятность развития эффекта,  $D$  – доза зилпатерола, мг/кг;  $b_0 = 0,007$ ,  $b_1 = 185,2$  – параметры модели.

С учетом полученной связи величина коэффициента  $\beta$  в уравнении (1) определяется формулой

$$\beta = g \cdot b_1, \quad (3)$$

где  $\beta$  – коэффициент действия зилпатерола на риск возникновения эффекта;

$g = 0,05$  – коэффициент тяжести эффекта;

$b_1 = 185,2$  – коэффициент влияния зилпатерола на изменение вероятности эффекта.

С учетом используемых величин коэффициентов величина итогового коэффициента  $\beta$  составила 9,26.

В результате итоговый вид рекуррентного уравнения для риска возникновения эффекта, формируемого воздействием зилпатерола на нижней границе уровня, представлен формулой

$$R_{t+1} = R_t + (0,0835 \cdot R_t + 9,29 \cdot D) \cdot 0,00274 \quad (4)$$

с начальным условием  $R_t = 1,9 \cdot 10^{-4}$ .

С использованием данного уравнения были построены кривая эволюции риска здоровью, обусловленного нарушением функций ССС под воздействием дозы  $D$  зилпатерола (расчетный риск), и сопряженная с ней кривая без учета влияния зилпатерола ( $D = 0$ ) (фоновый риск). Дополнительный риск ( $\Delta R_t$ ) определялся для каждого момента времени как разность между фоновой и расчетной величинами риска.

Уровень приемлемого риска оценивался в соответствии с величиной приведенного индекса риска согласно методологии оценки рисков, принятой Евразийской экономической комиссией [20]. Потребление мяса оценивалось на основе статистических данных Российской Федерации<sup>3</sup>.

В результате моделирования было установлено, что при сценарии потребления мяса, содержащего зилпатерол на уровне предлагаемого Комиссией Codex Alimentarius МДУ, величина недопустимого риска здоровью населения будет достигнута к 35 годам. В то же время при потреблении мяса, содержащего зилпатерол на уровне нижнего предела его аналитического определения в мясе, величина недопустимого риска для здоровья будет достигнута к 55 годам (табл. 3).

Таким образом, ежедневное поступление зилпатерола с мясом, содержащегося даже на уровне чувствительности метода определения, может привести к недопустимым рискам для здоровья человека.

Таблица 3

Уровень приведенного индекса риска здоровью, обусловленного нарушением функций сердечно-сосудистой системы под воздействием зилпатерола при различных сценариях поступления с мясом

Возраст, лет	Значение индекса риска при потреблении мяса, содержащего зилпатерол на уровне МДУ	Значение индекса риска при потреблении мяса, содержащего зилпатерол на уровне НПО
5	0,0014	0,0003
10	0,0046	0,0009
15	0,0092	0,0018
20	0,0147	0,0029
25	0,0231	0,0046
30	0,0358	0,0072
35	<b>0,0550*</b>	0,0110
40	<b>0,0842</b>	0,0168
45	<b>0,1285</b>	0,0257
50	<b>0,1959</b>	0,0392
55	<b>0,2987</b>	<b>0,0597</b>
60	<b>0,4561</b>	<b>0,0912</b>
65	<b>0,6984</b>	<b>0,1397</b>

Примечание: \* – жирным шрифтом выделены значения риска выше приемлемого.

<sup>3</sup> Рацион питания населения 2013: статистический сборник // Росстат. – М.: ИИЦ «Статистика России», 2016. – 220 с.

**Выводы.** Предлагаемый ЖЕСФА максимальный допустимый уровень содержания зилпатерола в мясе на уровне 0,5 мкг/кг базируется на ADI, установленной на основе минимального действующего уровня кратковременной экспозиции, без учета хронического воздействия на нервную и сердечно-сосудистую системы; при использовании модифицирующих факторов перенос результатов кратковременного исследования на хроническое воздействие не учтен.

Это позволяет сделать вывод о недостаточной обоснованности предлагаемых ЖЕСФА МДУ зилпатерола в мясе. Кроме того, моделирование динамики риска здоровью, обусловленного негативным воздействием потребления мясopодуков с остаточ-

ным содержанием зилпатерола, показало, что недопустимый уровень риска формируется даже при его концентрации на уровне чувствительности метода определения.

Следовательно, принятие в настоящее время предлагаемых максимальных допустимых уровней содержания зилпатерола в мясе является преждевременным. Рекомендуется ограничить его содержание в мясе на уровне нижнего предела определения.

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

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

### Список литературы

1. Davis H.E., Belk K.E. Managing meat exports considering production technology challenges // *Anim. Front.* – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 23–29. DOI: 10.1093/af/vfy007
2. Ivermectin: residue monograph // 81st Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) meeting, 2015. – 2016. – 37 p.
3. Совместная программа ФАО/ВОЗ по разработке стандартов на пищевые продукты // 30-я сессия Европейского Координационного Комитета Кодекса Алиментариус, Астана, Казахстан, 3–7 октября 2016 г. – Астана, 2016.
4. Mulligan K.-M. The use of zilpaterol and ractopamine in beef production // *International Meat Topics.* – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 6–7.
5. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food / prepared by the seventy-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). – Geneva: WHO, 2014. – 241 p.
6. Precision-cut liver slices as a model for assess hepatic cellular response of chitosan-glutathione nanoparticles on cultures treated with zilpaterol and clenbuterol / S. Piña-Olmos, M. Dolores-Hernández, R. Diaz-Torres, J.E. Ramírez-Briebesca, R. López-Arellano, L.D. López Barrera, P. Ramírez-Noguera // *Toxicol. Mech. Methods.* – 2022. – Vol. 32, № 5. – P. 313–324. DOI: 10.1080/15376516.2021.2002992
7. Transcriptome analyses indicate that heat stress-induced inflammation in white adipose tissue and oxidative stress in skeletal muscle is partially moderated by zilpaterol supplementation in beef cattle / R.R. Reith, R.L. Sieck, P.C. Grijalva, R.M. Swanson, A.M. Fuller, D.E. Diaz, T.B. Schmidt, D.T. Yates, J.L. Petersen // *J. Anim. Sci.* – 2022. – Vol. 100, № 3. – P. skac019. DOI: 10.1093/jas/skac019
8. Expression profiling of skeletal muscle following acute and chronic  $\beta$ 2-adrenergic stimulation: implications for hypertrophy, metabolism and circadian rhythm / M.A. Pearen, J.G. Ryall, G.S. Lynch, G.E. Muscat // *BMC Genomics.* – 2009. – Vol. 10. – P. 448–468. DOI: 10.1186/1471-2164-10-448
9. Long-term  $\beta$ -adrenergic stimulation leads to downregulation of protein phosphatase inhibitor-1 in the heart / A. El-Armouche, F. Gocht, E. Jaeckel, K. Wittköpper, M. Peeck, T. Eschenhagen // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9, № 11. – P. 1077–1080. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.09.006
10. Galandrin S., Bouvier M. Distinct signaling profiles of  $\beta$ 1 and  $\beta$ 2 adrenergic receptor ligands toward adenylyl cyclase and mitogen-activated protein kinase reveals the pluridimensionality of efficacy // *Mol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 70, № 5. – P. 1575–1584. DOI: 10.1124/mol.106.026716
11. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease / A. Diaz, M.G. Bourassa, M.-C. Guertin, J.-C. Tardif // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 10. – P. 967–974. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi190
12. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования / С.В. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов, В.В. Константинов, А.В. Капустина, О.В. Вихарева, С.С. Давыдова, Н.Е. Гаврилова // *Кардиология.* – 2005. – Т. 45, № 10. – С. 45–50.
13. Simultaneous analysis of spectinomycin, halquinol, zilpaterol, and melamine in feedingstuffs by ion-pair liquid chromatography–tandem mass spectrometry / L. Molognoni, N.C. de Souza, L.A. de Sá Ploêncio, G.A. Micke, H. Daguer // *J. Chromatogr. A.* – 2018. – Vol. 1569. – P. 110–117. DOI: 10.1016/j.chroma.2018.07.048
14. Review of proposed MRLs, safety evaluation of products obtained from animals treated with zilpaterol and evaluation of the effects of zilpaterol on animal health and welfare / European Food Safety Authority, D. Arcella, K. Baert, M. Binaglia, A. Gervelmeyer, M.L. Innocenti, O. Ribo, H. Steinkellner, H. Verhagen // *EFSA Journal.* – 2016. – Vol. 14, № 9. – P. 4579. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4579
15. Hunt T.L. Cardiovascular activity and safety of ractopamine hydrochloride: determination of a no-effect dose. Unpublished report on study No. T4V-LC-ERAA from Pharmaco LSR, Austin, Texas 78704, USA. – 1994.
16. Sears M.R. Adverse effects of beta-agonists // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 110, suppl. 6. – P. S322–S328. DOI: 10.1067/mai.2002.129966
17. Effect of  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenergic stimulation on energy expenditure, substrate oxidation and UCP3 expression in humans / J. Hoeks, M.A. van Baak, M.K.C. Hesselink, G.B. Hul, H. Vidal, W.H.M. Saris, P. Schrauwen // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 285, № 4. – P. E775–E782. DOI: 10.1152/ajpendo.00175.2003

18. Chitosan-glutathione nanoparticles modify hepatic cellular response on bovine precision-cut liver slices treated with zilpaterol and clenbuterol / S.P. Olmos, M.D. Hernández, R. Díaz Torres, J.E. Ramírez Bribiesca, R. López Arellano, P. Ramírez Noguera // Research Square. – 2021. – P. 1–19. DOI: 10.21203/rs.3.rs-563479/v1

19. Материалы к обоснованию максимально допустимых уровней содержания zilпатерола в пищевых продуктах [Электронный ресурс] / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, О.Ю. Устинова, Д.А. Кирьянов, С.Е. Зеленкин, В.М. Чигвинцев, В.А. Фокин, К.В. Четверкина, Д.В. Суворов // ФБУН ФНЦ МПТ УРЗН. – 2018. – 26 с. – URL: <http://fcrisk.ru/node/1576> (дата обращения: 11.11.2022).

20. Методология оценки рисков здоровью населения при воздействии химических, физических и биологических факторов для определения показателей безопасности продукции (товаров) / Н.В. Зайцева, И.В. Май, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов // Анализ риска здоровью. – 2014. – № 3. – С. 4–18.

*О достаточности обоснования МДУ содержания zilпатерола в мясной продукции / С.Е. Зеленкин, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, В.М. Чигвинцев, О.Ю. Устинова, В.А. Фокин, Д.В. Суворов, Е.В. Федоренко // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 109–116. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.10*

UDC 613.28

DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.10.eng



Research article

## ON SUFFICIENT SUBSTANTIATION FOR MAXIMUM PERMISSIBLE LEVEL OF ZILPATEROL IN MEAT PRODUCTS

**S.E. Zelenkin<sup>1</sup>, P.Z. Shur<sup>1</sup>, D.A. Kiryanov<sup>1</sup>, V.M. Chigvintsev<sup>1</sup>, O.Yu. Ustinova<sup>1</sup>, V.A. Fokin<sup>1</sup>, D.V. Suvorov<sup>1</sup>, E.V. Fedorenko<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>Scientific-Practical Hygiene Center, 8 Akademicheskaya Str., Minsk, 220012, Republic of Belarus

*The Joint FAO/WHO Expert Committee recommends the maximum permissible level of zilpaterol in meat to be fixed at 0.5 µg/kg. This level is substantiated by results of analysis described in several research works. Nevertheless, substantiation provided for this recommended standard requires a detailed discussion.*

*In this study, we aimed to analyze substantiation of FAO/WHO suggestions on the maximum permissible level (MPL) of zilpaterol in meat as per health risks for consumers.*

© Zelenkin S.E., Shur P.Z., Kiryanov D.A., Chigvintsev V.M., Ustinova O.Yu., Fokin V.A., Suvorov D.V., Fedorenko E.V., 2022

**Sergey E. Zelenkin** – Junior Researcher at the Health Risk Analysis Department (e-mail: [zelenkin@fcrisk.ru](mailto:zelenkin@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0259-5509>).

**Pavel Z. Shur** – Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher-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>).

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

**Vladimir M. Chigvintsev** – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Researcher at the Situation Modeling and Expert and Analytical Management Techniques Laboratory (e-mail: [cvm@fcrisk.ru](mailto:cvm@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0345-3895>).

**Ol'ga Yu. Ustinova** – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director responsible for Clinical Work (e-mail: [ustinova@fcrisk.ru](mailto:ustinova@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 236-32-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

**Vladimir A. Fokin** – Researcher at the Health Risk Analysis Department (e-mail: [fokin@fcrisk.ru](mailto:fokin@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0539-7006>).

**Dmitrii V. Suvorov** – Junior Researcher at the Health Risk Analysis Department (e-mail: [suvorov@fcrisk.ru](mailto:suvorov@fcrisk.ru); tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3594-2650>).

**Ekaterina V. Fedorenko** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director responsible for support of practical sanitary-epidemiologic surveillance and work with the Eurasian Economic Commission (e-mail: [afedorenko71@mail.ru](mailto:afedorenko71@mail.ru); tel.: +375 (17) 284-13-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1240-1234>).

Our analysis of research results revealed that the no observed adverse effect level (NOAEL) and the lowest observed adverse effect level (LOAEL) were established allowing for negative effects on various organs and systems in the body. The lowest observed adverse effect level (LOAEL) under acute exposure was taken as a baseline for establishing MPL. This level produces negative effects on the nervous system (developing tremor). However, modifying factors used in MPL development have not been supported with solid argument. We also established that the LOAEL identified for the nervous system under acute exposure was much lower than NOAELs for other organs and systems under chronic exposure. Therefore, the aforementioned research results seem rather controversial.

It is necessary to consider another additional factor, which is wide prevalence of cardiovascular diseases among adult population and risk factors that cause their development. Therefore, potential adverse effects on the cardiovascular system are no less important and we should note that they have been reliably detected both in acute and chronic experiments.

In this study, we modeled a health risk caused by adverse effects of consuming meat products with residual zilpaterol levels; the risk was modeled in dynamics. The modeling experiment established that an impermissible health risk of adverse health outcomes in the cardiovascular system occurred even under exposure to zilpaterol in levels close to the lowest limit of sensitivity. Consequently, it seems rather premature to accept the maximum permissible level for zilpaterol in meat that is being suggested at present. It is recommended to cut its level down to the lowest limit of detection.

**Keywords:** zilpaterol, food products, meat products, risk assessment, maximum permissible level, LOAEL, NOAEL, mathematic modeling.

## References

1. Davis H.E., Belk K.E. Managing meat exports considering production technology challenges. *Anim. Front.*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 23–29. DOI: 10.1093/af/vfy007
2. Ivermectin: residue monograph. 81st Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) meeting, 2015, 2016, 37 p.
3. Joint FAO/WHO Food Standards Program. 30th Session of the FAO/WHO Coordinating Committee for Europe, Astana, Kazakhstan, October 3–7, 2016, Astana, 2016.
4. Mulligan K.-M. The use of zilpaterol and ractopamine in beef production. *International Meat Topics*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 6–7.
5. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. *Seventy-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)*. Geneva, WHO, 2014, 241 p.
6. Piña-Olmos S., Dolores-Hernández M., Diaz-Torres R., Ramírez-Bribiesca J.E., López-Arellano R., López Barrera L.D., Ramírez-Noguera P. Precision-cut liver slices as a model for assess hepatic cellular response of chitosan-glutathione nanoparticles on cultures treated with zilpaterol and clenbuterol. *Toxicol. Mech. Methods*, 2022, vol. 32, no. 5, pp. 313–324. DOI: 10.1080/15376516.2021.2002992
7. Reith R.R., Sieck R.L., Grijalva P.C., Swanson R.M., Fuller A.M., Diaz D.E., Schmidt T.B., Yates D.T., Petersen J.L. Transcriptome analyses indicate that heat stress-induced inflammation in white adipose tissue and oxidative stress in skeletal muscle is partially moderated by zilpaterol supplementation in beef cattle. *J. Anim. Sci.*, 2022, vol. 100, no. 3, pp. skac019. DOI: 10.1093/jas/skac019
8. Pearen M.A., Ryall J.G., Lynch G.S., Muscat G.E. Expression profiling of skeletal muscle following acute and chronic  $\beta$ 2-adrenergic stimulation: implications for hypertrophy, metabolism and circadian rhythm. *BMC Genomics*, 2009, vol. 10, pp. 448–468. DOI: 10.1186/1471-2164-10-448
9. El-Armouche A., Gocht F., Jaeckel E., Wittköpper K., Peeck M., Eschenhagen T. Long-term  $\beta$ -adrenergic stimulation leads to downregulation of protein phosphatase inhibitor-1 in the heart. *Eur. J. Heart Fail.*, 2007, vol. 9, no. 11, pp. 1077–1080. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.09.006
10. Galandrin S., Bouvier M. Distinct signaling profiles of  $\beta$ 1 and  $\beta$ 2 adrenergic receptor ligands toward adenylyl cyclase and mitogen-activated protein kinase reveals the pluridimensionality of efficacy. *Mol. Pharmacol.*, 2006, vol. 70, no. 5, pp. 1575–1584. DOI: 10.1124/mol.106.026716
11. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.-C., Tardif J.-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur. Heart J.*, 2005, vol. 26, no. 10, pp. 967–974. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi190
12. Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G., Konstantinov V.V., Kapustina A.V., Vikhireva O.V., Davydova S.S., Gavrilova N.E. Pulse rate and cardiovascular mortality of men and women in Russia. The results of epidemiological studies. *Kardiologiya*, 2005, vol. 45, no. 10, pp. 45–50 (in Russian).
13. Molognoni L., de Souza N.C., de Sá Ploêncio L.A., Micke G.A., Daguer H. Simultaneous analysis of spectinomycin, halquinol, zilpaterol, and melamine in feedingstuffs by ion-pair liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 2018, vol. 1569, pp. 110–117. DOI: 10.1016/j.chroma.2018.07.048
14. European Food Safety Authority, Arcella D., Baert K., Binaglia M., Gervelmeyer A., Innocenti M.L., Ribo O., Steinkellner H., Verhagen H. Review of proposed MRLs, safety evaluation of products obtained from animals treated with zilpaterol and evaluation of the effects of zilpaterol on animal health and welfare. *EFSA Journal*, 2016, vol. 14, no. 9, pp. 4579. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4579

15. Hunt T.L. Cardiovascular activity and safety of ractopamine hydrochloride: determination of a no-effect dose. Unpublished report on study No. T4V-LC-ERAA from Pharmaco LSR, Austin, Texas 78704, USA, 1994.
16. Sears M.R. Adverse effects of beta-agonists. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, vol. 110, suppl. 6, pp. S322–S328. DOI: 10.1067/mai.2002.129966
17. Hoeks J., van Baak M.A., Hesselink M.K.C., Hul G.B., Vidal H., Saris W.H.M., Schrauwen P. Effect of  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenergic stimulation on energy expenditure, substrate oxidation and UCP3 expression in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003, vol. 285, no. 4, pp. E775–E782. DOI: 10.1152/ajpendo.00175.2003
18. Olmos S.P., Hernández M.D., Díaz Torres R., Ramírez Bribiesca J.E., López Arellano R., Ramírez Noguera P. Chitosan-glutathione nanoparticles modify hepatic cellular response on bovine precision-cut liver slices treated with zilpaterol and clenbuterol. *Research Square*, 2021, pp. 1–19. DOI: 10.21203/rs.3.rs-563479/v1
19. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Ustinova O.Yu., Kiryanov D.A., Zelenkin S.E., Chigvintsev V.M., Fokin V.A., Chetverkina K.V., Suvorov D.V. Materialy k obosnovaniyu maksimal'no dopustimyykh urovnei sodержaniya zilpaterola v pishchevykh produktakh [Materials to substantiate the maximum permissible levels of zilpaterol in food products]. *Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies*, 2018, 26 p. Available at: <http://fcrisk.ru/node/1576> (November 11, 2022) (in Russian).
20. Zaitseva N.V., May I.V., Shur P.Z., Kiryanov D.A. Public health risk assessment methodology under the influence of chemical, physical and biological factors for defining products (goods) safety indicators. *Health Risk Analysis*, 2014, no. 3, pp. 4–18.

*Zelenkin S.E., Shur P.Z., Kiryanov D.A., Chigvintsev V.M., Ustinova O.Yu., Fokin V.A., Suvorov D.V., Fedorenko E.V. On sufficient substantiation for maximum permissible level of zilpaterol in meat products. Health Risk Analysis, 2022, no. 4, pp. 109–116. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.10.eng*

Получена: 30.09.2022

Одобрена: 05.12.2022

Принята к публикации: 18.12.2022



УДК 575: 616.31-07: 669  
DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.11

Читать  
онлайн



Научная статья

## К ОЦЕНКЕ ИНДЕКСА НАКОПЛЕНИЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ КОМПЛЕКСА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ОРГАНИЗМ МЕТАЛЛУРГОВ

Н.В. Власова<sup>1</sup>, Л.М. Масягутова<sup>1,2</sup>, Е.Р. Абдрахманова<sup>1,2</sup>,  
Л.А. Рафикова<sup>1</sup>, Г.М. Чудновец<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Россия, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Одной из базовых отраслей экономики России, объединяющей в себе более 4 тысяч предприятий, 70 % из которых – градообразующие, является металлургическая промышленность. Данное исследование посвящено цитологической оценке состояния слизистой оболочки полости рта и секрета со слизистой среднего носового хода у работников этой отрасли.

Исследованы цитологические лабораторные показатели при воздействии комплекса неблагоприятных производственных факторов на организм металлургов. Проведено клинко-диагностическое обследование работников одного из металлургических комбинатов на территории Республики Башкортостан в период 2019–2020 гг. Выполнены цитологические исследования слизистой оболочки полости рта (буккальный эпителий) и слизистой среднего носового хода (риноцитограмма). В работе был использован индекс накопления цитогенетических нарушений – Index of accumulation of cytogenetic damage (Iac), учитывающий показатели клеточной кинетики.

Общая гигиеническая оценка условий труда работников металлургического комбината согласно критериям Р.2.2.2006-05 соответствует вредному 3-му классу 2–3-й степени (3.2–3.3). Результаты исследования выявили цитогенетические нарушения клеток буккального эпителия у рабочих, контактирующих с вредными производственными факторами. Низкая вероятность цитогенетических нарушений выявлена у 66,67 %, умеренная – у 9,2 %, высокая – у 23,81 % работников. При оценке риноцитограммы у работающих с вредными факторами производства выявлены признаки аллергического воспаления, которые характеризуются увеличением количества эозинофилов.

Полученные результаты подтверждают высокую значимость диагностических методов для разработки алгоритма скрининговых обследований работающего населения, а также в качестве индикаторов нарушений здоровья в условиях воздействия вредных факторов производственной среды (шум, нагревающий микроклимат, производственная пыль, газообразные химические вещества).

**Ключевые слова:** металлургическое производство, гигиеническая оценка условий труда, вредные производственные факторы, индекс накопления цитогенетических повреждений, клетки буккального эпителия, риноцитограмма.

Металлургическая промышленность России является базовой отраслью экономики, объединяя в себе 4,2 тысячи предприятий, более 70 % из которых – градообразующие [1–4]. На производстве занято более полумиллиона трудящихся. Металлургическое производство относится к предприятиям полного цикла, что предполагает использование

огромного числа технологических процессов, различных температурных режимов, связующих и катализаторных материалов. Несмотря на проводимую модернизацию отрасли, труд металлургов обусловлен комплексным воздействием вредных производственных факторов: шума, нагревающего микроклимата, производственной пыли, огнеопасных,

© Власова Н.В., Масягутова Л.М., Абдрахманова Е.Р., Рафикова Л.А., Чудновец Г.М., 2022

**Власова Наталья Викторовна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела медицины труда (e-mail: vnv.vlasova@yandex.ru; тел.: 8 (927) 308-28-49; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3926-0937>).

**Масягутова Ляйля Марселевна** – доктор медицинских наук, заведующий отделом медицины труда и экологии человека (e-mail: kdl.ufa@rambler.ru; тел.: (347) 255-19-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0195-8862>).

**Абдрахманова Елена Рафиковна** – кандидат медицинских наук, врач-аллерголог консультативно-поликлинического отделения клиники, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО (e-mail: elenara@inbox.ru; тел.: 8 (917) 756-37-79; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-1358>).

**Рафикова Линара Альфировна** – заведующий клинко-диагностической лабораторией (e-mail: linara.s@mail.ru; тел.: 8 (917) 430-31-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7355-9556>).

**Чудновец Гузель Маратовна** – врач-отоларинголог (e-mail: nora-08@list.ru; тел.: 8 (903) 353-73-51; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5807-2037>).

взрывоопасных и ядовитых веществ, вибрации, ультразвука, электромагнитных излучений, а также большими физическими нагрузками, работой в ночные часы [1, 5–7]. Исследования отечественных авторов подтвердили значительную роль вредных производственных факторов металлургического производства в формировании патологических состояний различных органов и систем [8, 9], в том числе и слизистой верхних дыхательных путей, которые могут протекать латентно и служить фактором развития различных заболеваний системы дыхания [10].

В настоящее время большое значение приобретает поиск наиболее информативных физиологических, биохимических, иммунологических и других критериев оценки действия вредных факторов [11, 12].

Исследование риноцитограммы (РЦГ) при микроскопии мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа является простым атравматичным методом оценки состояния слизистой системы дыхания [13, 14]. РЦГ дает представление о состоянии эпителиальной выстилки верхних дыхательных путей, наличии лейкоцитов и ориентировочно оценивает характер микрофлоры [15, 16].

Одним из тестов, позволяющих оценить заболевания и процессы, связанные с индукцией повреждения ДНК, в качестве эффективного биомаркера рассматривается микроядерный тест буккального эпителия [17]. Данный анализ завоевывает популярность среди исследователей, поскольку его минимальная инвазивность сбора клеток, подготовка препаратов и простота хранения делают микроядерный тест буккального эпителия идеальным выбором для молекулярно-эпидемиологических исследований [18–20].

В научной литературе освещены исследования микроядерного теста буккального эпителия на предприятиях при воздействии формальдегида, пестицидов, цитостатиков, при производстве железа, хрома, на медеплавильном, швейном производствах, в микробиологической промышленности, при проведении авторемонтных работ и др. [21]. Работ по исследованию микроядерного теста буккального эпителия и мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа (риноцитограммы) в металлургической промышленности мы не обнаружили.

Актуальность данного исследования определяется выявлением предпатологических и патологических состояний, позволяющих диагностировать степень тяжести, прогнозировать течение профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний.

**Цель исследования** – проанализировать цитологические лабораторные показатели при воздейст-

вии комплекса неблагоприятных производственных факторов на организм металлургов.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели и решения задач настоящей работы проведено клинико-диагностическое обследование работников металлургического комбината на территории Республики Башкортостан в период 2019–2020 гг. Анализ лабораторных показателей осуществлен по результатам периодического медицинского осмотра (ПМО), проведенного согласно Приказу Минтруда России № 988н, Минздрава России № 1420н от 31.12.2020<sup>1</sup>. В группу наблюдения вошли работники различных специальностей предприятия, профессиональная деятельность которых не исключает воздействие на организм факторов производственной среды. Критериями включения в основную группу обследования, а также в отборе биоматериала являются: наличие в анамнезе хронических (с обострением в течение года) или острых (двух за год и более) заболеваний органов дыхания, выполнение работ в присутствии аэрозолей преимущественно фиброгенного действия (АПДФ). В контрольную группу вошли работники этого же предприятия, не имеющие контакта с вредными факторами производства. Средний возраст –  $53,76 \pm 1,26$  г., средний стаж на предприятии –  $25,66 \pm 1,22$  г. Все группы сопоставимы по возрасту и полу. Все обследованные являются стажированными работниками.

Проанализированы результаты лабораторно-инструментального контроля исследований проб воздуха закрытых помещений, замеров интенсивности шума, производственного микроклимата, искусственной освещенности, которые были проведены испытательным лабораторным центром ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан». Гигиеническая оценка условий труда основывалась на результатах материалов аттестации рабочих мест и производственного контроля, собственных наблюдений производственного процесса и должностных инструкций, представленных отделом кадров предприятия.

Материалом цитологического исследования служили образцы многослойного плоского неороговевающего эпителия слизистой оболочки полости рта (буккального эпителия) и слизистой среднего носового хода. Микроядра буккального эпителия идентифицировали согласно стандарту, описанному в работе Р.Е. Tolbert [22]. Также учитывались двуядерные клетки, кариопикноз, кариорексис, кариолизис. Для оценки клеточности мазка и морфологической картины в целом секрета слизистой среднего носового хода проводили подсчет в тонких местах препарата аналогично подсчету лейкоцитарной формулы крови. Зна-

<sup>1</sup> Об утверждении перечня вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные медицинские осмотры при поступлении на работу и периодические медицинские осмотры: Приказ Минтруда России и Минздрава России от 31 декабря 2020 года № 988н/1420н [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573473071> (дата обращения: 27.06.2022).

чение порога устанавливалось на уровне 100, результат выражали в %. В подсчет включали эпителий (отдельно цилиндрический, метаплазированный, плоский, с дегенеративными признаками, в том числе в виде голых «ядер»), лейкоциты (нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, лимфоциты). В описании препарата отмечали общую клеточность мазка: скудный – единичные клетки в поле зрения, умеренный – небольшие группы до 3–5 клеток в поле зрения, многоклеточный – пласты, десятки клеток в поле зрения. Оценивали расположение эпителия (группы, пласты, одиночные клетки), признаки дегенеративных изменений цилиндрического эпителия, наличие слизи и микрофлоры (кокки, палочки).

Методика позволяет выявить в секрете со слизистой среднего носового хода клеточные изменения, вызванные воздействием физического и химического раздражения [23]. Исследования стеклопрепаратов проводили на микроскопе «Микмед-5» (Россия) при увеличении  $10\times 40$ ;  $10\times 100$ .

В работе был использован индекс накопления цитогенетических нарушений – Index of accumulation of cytogenetic damage (*Iac*), учитывающий показатели клеточной кинетики [24]. Выделены три группы вероятности риска цитогенетических повреждений: низкая ( $Iac \leq 2$ ), умеренная ( $2 < Iac < 4$ ) и высокая ( $Iac \geq 4$ ). Лабораторные исследования осуществлены с информированного согласия обследуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации 2000 г.

Результаты обработаны с использованием программы Statistica 6.0 с определением среднеарифметической (*M*), стандартной ошибки среднего (*m*), показателя достоверности анализа с использованием параметрического критерия Стьюдента (*t*) и уровня значимости (*p*). Возрастная детерминированность нарушений здоровья определена с помощью коэффициента корреляции (*r*).

**Результаты и их обсуждение.** К группе основных профессий, представленных на предприятии, относятся волочильщик проволоки, огнеупорщик, калильщик, автоматчик холодновысадочных автоматов, машинист по навивке канатов и др. На протяжении всей рабочей смены в цехах происходят существенные изменения внешней среды: резкое повышение температуры воздуха в теплый период года и снижение ее в холодный, мощное излучение от нагретого и расплавленного металла. На некоторых промышленных участках происходит запыленность воздуха на подготовительных процессах, выделение значительного количества окиси углерода, аэрозолей фиброгенного действия и пр.

Работа волочильщика проволоки сопряжена с воздействием пылей с примесью диоксида кремния,

также в воздухе рабочей зоны волочильщика зафиксировано превышение динамического содержания диоксида углерода. Общая гигиеническая оценка условий труда волочильщика проволоки соответствует классу 3.3.

В процессе работы огнеупорщик подвержен воздействию пылей от огнеупоров, углерода оксида и физического напряжения. В воздухе рабочей зоны зафиксировано превышение ПДК в несколько раз углерода оксида, содержание АПДФ, асбестообразующих пылей. Общая гигиеническая оценка условий труда огнеупорщика, занятого на футеровке термических печей, соответствует классу 3.2.

В течение всей смены основная трудовая деятельность калильщика связана с воздействием диоксида кремния и пылей растительного и животного происхождения с примесью диоксида кремния (до 1,5 ПДК). Общая гигиеническая оценка условий труда калильщика проволоки соответствует классу 3.3.

В своей работе автоматчик холодновысадочных автоматов подвергается значительному воздействию аэрозолей преимущественно фиброгенного действия. Общая гигиеническая оценка условий труда автоматчика холодновысадочных автоматов соответствует классу 3.3.

В рабочей зоне машиниста по навивке канатов пыль растительного и животного происхождения с примесью диоксида кремния превышает норму в несколько раз. Общая гигиеническая оценка условий труда машиниста по навивке канатов соответствует классу 3.2.

Общая гигиеническая оценка условий труда работников металлургического комбината согласно критериям Р 2.2.2006-05 соответствует вредному 3-му классу 2–3 степени ( $3.2-3.3$ )<sup>2</sup> (таблица).

Результаты исследования выявили цитогенетические нарушения клеток буккального эпителия у рабочих, контактирующих с вредными производственными факторами (рисунк).

Повышение частоты буккальных эпителиоцитов с микроядрами выявлены у 47,61 % рабочих. Это в два раза выше, чем в контрольной группе ( $p > 0,05$ ). Морфологические признаки нарушения пролиферации регистрировались у 7,14 % обследованных. Из показателей деструкции ядра статистически значимыми оказались признаки некроза клетки. Результат некротического процесса клеточной деструкции – кариолизис был идентифицирован у 35,71 % работников ( $p > 0,05$ ), ему предшествуют появления перинуклеарной вакуоли или вакуолизации ядра. Естественной формой апоптоза клеток буккального эпителия считается кариопикноз, который был выявлен у 11,90 % обследованных лиц. Клетки с признаками кариорексиса обнаружены у 2,38 % работников производства.

<sup>2</sup> Р 2.2.2006-05. Гигиеническая оценка 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., введ. в действие с 1 ноября 2005 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200040973> (дата обращения: 09.07.2022).

## Классификация условий труда работников металлургического комбината по степени вредности и опасности

Профессия	Вредные факторы, класс условий труда					
	шум	пыль растительного и животного происхождения	химические вещества (найти в СГХ)	тяжесть труда	микроклимат производственных помещений	общая оценка условий труда
Волоочильщик проволоки	3.1	3.1	3.1	3.1–3.2	3.1	3.3
Огнеупорщик, занятый на футеровке термических печей	3.1	3.2	3.1	3.1–3.2	3.1	3.2–3.3
Калильщик	3.1	3.1	3.1	3.2	3.1	3.3
Автоматчик холодновысадочных автоматов	3.1	3.2	3.2	3.2	3.2	3.3
Машинист по навивке канатов	3.1	3.1	3.1	3.1–3.2	3.1	3.2

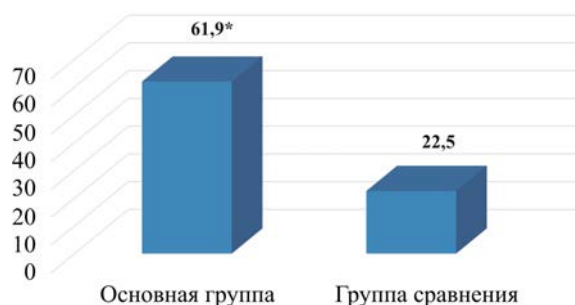


Рис. Цитогенетические нарушения клеток буккального эпителия у рабочих, контактирующих с вредными производственными факторами (%): \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ )

С помощью индекса накопления цитогенетических нарушений была рассчитана вероятность возникновения цитологических нарушений. Низкая вероятность цитогенетических нарушений выявлена у 66,67 %; умеренная – у 9,2 %; высокая вероятность – у 23,81 % работников.

При оценке РЦГ у работающих с вредными факторами производства общая клеточность в препаратах была умеренной. Клетки плоского эпителия располагаются группами и пластами, встречаются у 52,38 % обследованных. Признаки неспецифического, возможно микробного, воспаления представлены нейтрофилезом у 85,71 %, увеличением количества цилиндрического эпителия – у 28,57 %, незначительной метаплазией эпителия – у 9,52 % работников. В мазках отмечено наличие скудной, чаще кокковой микрофлоры. У ряда пациентов выявлены признаки аллергического воспаления, которые характеризуются увеличением количества эозинофилов у 28,57 % обследованных лиц. В контрольной группе в цитологических препаратах со слизистой среднего носового хода встречаются клетки цилиндрического эпителия в редких полях зрения у 5,00 %, единичные пласты клеток плоского эпителия и метаплазированные эпителиальные клетки – у 15,00 % рабочих.

Особенностью металлургического производства является присутствие большого комплекса вредных веществ с различным характером действия на орга-

низм, применяемых и получаемых в технологических процессах. Промышленные аэрозоли значительно повышают вероятность развития цитогенетических нарушений в клетках буккальных эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта, переводя рабочего из группы умеренной вероятности возникновения нарушений в группу высокой вероятности. Цитоморфологически это проявляется в повышении числа клеток с признаками нарушения процесса пролиферации и клеток с признаками деструкции по типу некроза. Анализ индекса накопления цитогенетических нарушений позволил подтвердить цитотоксическое действие промышленных аэрозолей. Повышение частоты клеток с цитогенетическими изменениями в ротовой полости исследователи относят к наиболее ранним проявлениям нарушения цитогенетического гомеостаза и снижения адаптационного резерва организма работников [25]. Дегенеративные (дистрофические) изменения в эпителии назального секрета развиваются за счет цитопатического действия микрофлоры, аллергенов, химических аэрозолей. Также о дегенеративном процессе свидетельствуют потеря ресничек, вакуолизация ядра и цитоплазмы, гипохромия, оксифилия цитоплазмы, нечеткость контуров цитоплазмы вплоть до полного ее разрушения с появлением «голых» ядер [20].

**Выводы.** Таким образом, проведенный анализ данных лабораторного обследования работников металлургического комбината установил, что при воздействии промышленных аэрозолей значительно повышается вероятность развития цитогенетических нарушений в клетках буккального эпителия и в эпителиальных клетках назального секрета. Полученные результаты подтверждают высокую значимость диагностических методов для разработки алгоритма скрининговых обследований работающего населения, а также в качестве индикаторов нарушений здоровья в условиях воздействия вредных факторов производственной среды.

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

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

## Список литературы

1. Егорова А.М., Жеглова А.В., Сааркоппель Л.М. Анализ профессионального риска для здоровья рабочих металлургического производства // Анализ риска здоровью 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания: материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т. / под ред. проф. А.Ю. Поповой, акад. РАН Н.В. Зайцевой. – Пермь: Изд-во Пермского национального исследовательского политехнического университета, 2020. – Т. 2. – С. 142–147.
2. ВНИИ труда. Металлургия. Аналитическая справка. – 2019. – 92 с.
3. Кагиян О.А. Влияние градообразующего предприятия на экономику и экологию города Липецка // Актуальные проблемы современной экономики: от финансовых и социальных институтов к маркетингу. – СПб., 13 апреля 2018 г. – С. 194–200.
4. Дяттерева И.В., Сазыкина М.Ю., Бесчастнова Н.В. Стратегические задачи развития металлургической отрасли в Республике Башкортостан в контексте российских и мировых тенденций // Теоретическая и прикладная экономика. – 2016. – № 4. – С. 103–120.
5. Чеботарев А.Г., Прохоров В.А. Современные условия труда и профессиональная заболеваемость металлургов // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 6. – С. 1–7.
6. Власова Е.М., Шляпников Д.М., Лебедева Т.М. Анализ динамики изменений характеристики профессионального риска развития артериальной гипертензии у работников предприятия цветной металлургии // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 8. – С. 10–13.
7. Роль условий труда в формировании профессиональной заболеваемости работников металлургического производства / Л.М. Масыгутова, Е.Р. Абдрахманова, А.Б. Бакиров, Г.Г. Гимранова, В.Т. Ахметшина, Л.Г. Гизатуллина, Э.Ф. Габдулвалеева, А.Д. Волгарева, А.С. Хафизова // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 1. – С. 47–52. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-1-47-52
8. Гигиеническая оценка факторов риска на производствах порошковой металлургии / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, А.Р. Клименко, О.Ю. Устинова, Н.А. Лебедева-Несевря, В.Г. Костарев // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 11. – С. 16–19.
9. Опыт оценки профессионального риска, связанного с воздействием промышленных аэрозолей, в условиях модернизации металлургического предприятия / Е.Л. Базарова, А.А. Федорук, Н.А. Рослая, И.С. Ошеров, А.Г. Бабенко // Здоровье населения и среда обитания – ЗНССО. – 2019. – Т. 310, № 1. – С. 38–45. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-310-1-38-45
10. Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Патофизиологические механизмы хронических воспалительных заболеваний слизистой оболочки верхних дыхательных путей // Вестник отоларингологии. – 2001. – № 6. – С. 56–59.
11. Потапов А.И. Гигиена: реальность и перспективы // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2003. – № 3. – С. 3–4.
12. Рахманин Ю.А., Ревазова Ю.А. Донозологическая диагностика в проблеме окружающая среда – здоровье населения // Гигиена и санитария. – 2004. – № 6. – С. 3–5.
13. Значимость морфологического исследования в диагностике риносинуситов / Т.В. Аппельганс, Н.С. Чиняева, В.А. Махов, Л.В. Кузьмина // Врач-аспирант. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 208–214.
14. Клинико-морфологическая характеристика различных форм ринитов / Т.Г. Бархина, С.А. Гусниев, М.Ю. Гушин, В.А. Утешева, В.П. Черников // Морфологические ведомости. – 2017. – Т. 25, № 2. – С. 14–20. DOI: 10.20340/mv-mn.17(25).02.02
15. Метод мазков-отпечатков со слизистой носа в диагностике заболеваний органов дыхания / Н.С. Журавская, Т.И. Виткина, Е.А. Круковская, Т.А. Наставшева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 2. – С. 40–42.
16. Зимина В.А., Птицына А.И., Соколов И.И. Риноцитограмма – диагностическое значение лабораторного исследования // Фундаментальные проблемы науки: сборник статей Международной научно-практической конференции: в 2 ч. – Уфа: Аэтерна, 2016. – Ч. 2. – С. 158–160.
17. Biological monitoring of workers exposed to carcinogens using the buccal micronucleus approach: A systematic review and meta-analysis / N.B. Hopf, C. Bolognesi, B. Danuser, P. Wild // Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. – 2019. – Vol. 781. – P. 11–29. DOI: 10.1016/j.mrrev.2019.02.006
18. The HUMN and HUMNXL international collaboration projects on human micronucleus assays in lymphocytes and buccal cells – past, present and future / M. Fenech, N. Holland, E. Zeiger, W.P. Chang, S. Burgaz, P. Thomas, C. Bolognesi, S. Knasmueller [et al.] // Mutagenesis. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 239–245. DOI: 10.1093/mutage/geq051
19. Dhillon V.S., Aslam M., Husain S.A. The contribution of genetic and epigenetic changes in granulosa cell tumors of ovarian origin // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10, № 16. – P. 5537–5545. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0228
20. Genomic Instability in Exfoliated Buccal Cells among Cement Warehouse Workers / L. Krishna, U. Sampson, P.T. Annamala, K.M. Unni, B. Binukumar, A. George, R. Sreedharan // Int. J. Occup. Environ. Med. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 33–40. DOI: 10.15171/ijoem.2020.1744
21. Сычева Л.П. Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра карбиологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6, № 11 (65). – С. 3–11.
22. Tolbert P.E., Shy C.M., Allen J.W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development // Mutat. Res. – 1992. – Vol. 271, № 1. – P. 69–77. DOI: 10.1016/0165-1161(92)90033-i
23. Epstein-Barr virus induced cellular changes in nasal mucosa / M. Gelardi, M. Tapaculo, M. Cassano, G. Besozzi, M.L. Fiorella, A. Calvario, M.A. Castellano, P. Cassano // Virol. J. – 2006. – Vol. 3. – P. 6. DOI: 10.1186/1743-422X-3-6
24. Сычева Л.П. Цитогенетический мониторинг для оценки безопасности среды обитания человека // Гигиена и санитария. – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 68–72.
25. Оценка генотоксических эффектов буккального эпителия при нарушении адаптационного статуса организма / А.В. Дерюгина, М.Н. Ивашенко, П.С. Игнатьев, А.Г. Самоделькин, А.А. Белов, В.А. Гушин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 290–292. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-5-290-292

*К оценке индекса накопления цитогенетических нарушений при воздействии комплекса неблагоприятных производственных факторов на организм металлургов / Н.В. Власова, Л.М. Масыгутова, Е.Р. Абдрахманова, Л.А. Рафикова, Г.М. Чудновец // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 117–123. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.11*



Research article

## ASSESSING INDEX OF ACCUMULATED CYTOGENETIC DISORDERS IN WORKERS EMPLOYED IN METALLURGY UNDER EXPOSURE TO ADVERSE OCCUPATIONAL FACTORS

N.V. Vlasova<sup>1</sup>, L.M. Masyagutova<sup>1,2</sup>, E.R. Abdrakhmanova<sup>1,2</sup>,  
L.A. Rafikova<sup>1</sup>, G.M. Chudnovets<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 94 Stepana Kuvykina Str., Ufa, 450106, Russian Federation

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, 3 Lenina Str., Ufa, 450008, Russian Federation

*Metallurgy is a major economic branch in Russia with more than 4000 enterprises operating in it and seventy percent of them being city-forming ones. This study focuses on cytological assessment of the oral mucosa and secretion from the middle meatus mucosa in workers employed in metallurgy.*

*The aim of this study was to investigate cytological laboratory indicators in workers employed in metallurgy under exposure to adverse occupational factors.*

*A clinical and diagnostic examination of workers employed at a metallurgical plant in Bashkortostan was performed in 2019–2020; it involved cytological studies of the oral mucosa (buccal epithelium) and the middle meatus mucosa (rhinocytogram). In this study, we applied the Index of cytogenetic disorders accumulation (Iac) that allows for cellular kinetics indicators.*

*The overall hygienic assessment of working conditions for workers employed at the analyzed metallurgic plant corresponds to the hazard category 3.2–3.3 in accordance with the criteria outlined in the Guide R (harmful, class 2 or 3). The research results revealed cytogenetic disorders of buccal epithelial cells in the workers who had contacts with adverse occupational factors. Low likelihood of cytogenetic disorders was established for 66.67 % of the workers; moderate, 9.2 %; high, 23.81 %. We assessed rhinocytograms of the workers exposed to adverse occupational factors and revealed some signs of allergic inflammation characterized with high eosinophil count.*

*The research results confirm high significance of diagnostic procedures for developing an algorithm for screening examinations of working population as well as indicators of health disorders under exposure to adverse occupational factors (noise, heating microclimate, industrial dust, gaseous chemicals).*

**Keywords:** metallurgical production, hygienic assessment of working conditions, adverse occupational factors, Index of cytogenetic disorders accumulation, buccal epithelium cells, rhinocytogram.

### References

1. Egorova A.M., Zheglova A.V., Saarkoppel' L.M. Analiz professional'nogo riska dlya zdorov'ya rabochikh metallurgicheskogo proizvodstva [Analysis of occupational health risks for workers in metallurgical production]. *Analiz riska zdorov'yu 2020 sovmestno s mezhdunarodnoi vstrechei po okruzhayushchei srede i zdorov'yu Rise-2020 i kruglym stolom po bezopasnosti pitaniya: materialy X Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem: v 2 t.* In: A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva eds. Perm, Perm National Research Polytechnic University Publ., 2020, vol. 2, pp. 142–147 (in Russian).
2. VNII truda. Metallurgiya. Analiticheskaya spravka [Metallurgy. Analytical reference], 2019, 92 p. (in Russian).
3. Kagiyan O.A. Vliyanie gradoobrazuyushchego predpriyatiya na ekonomiku i ekologiyu goroda Lipetska [The influence of the city-forming enterprise on the economy and ecology of the city of Lipetsk]. *Aktual'nye problemy sovremennoi ekonomiki: ot finansovykh i sotsial'nykh institutov k marketingu.* St. Petersburg, April 13, 2018, pp. 194–200 (in Russian).

© Vlasova N.V., Masyagutova L.M., Abdrakhmanova E.R., Rafikova L.A., Chudnovets G.M., 2022

**Natalia V. Vlasova** – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Occupational Medicine Department (e-mail: vnv.vlasova@yandex.ru; tel.: +7 (927) 308-28-49; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3926-0937>).

**Lyaylya M. Masyagutova** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Occupational Medicine and Human Ecology (e-mail: kdl.ufa@rambler.ru; tel.: (347) 255-19-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0195-8862>).

**Elena R. Abdrakhmanova** – Candidate of Medical Sciences, allergist of the Consultative And Polyclinic Department of the clinic; Associate Professor of the Department for Therapy and Occupational Diseases with the course of additional training for work (e-mail: elenara@inbox.ru; tel.: +7 (917) 756-37-79; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-1358>).

**Linara A. Rafikova** – Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory (e-mail: linara.s@mail.ru; tel.: +7 (917) 430-31-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7355-9556>).

**Guzel M. Chudnovets** – otolaryngologist (e-mail: nora-08@list.ru; tel.: +7 (903) 353-73-51; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5807-2037>).

4. Dyagtereva I.V., Sazykina M.Yu., Beschastnova N.V. Strategicheskie zadachi razvitiya metallurgicheskoi otrasli v Respublike Bashkortostan v kontekste rossiiskikh i mirovykh tendentsii [Strategic objectives for the development of the metallurgical industry in the Republic of Bashkortostan in the context of Russian and global trends]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekonomika*, 2016, no. 4, pp. 103–120 (in Russian).
5. Tchebotaryov A.G., Prokhorov V.A. Contemporary work conditions and occupational morbidity in metallurgists. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2012, no. 6, pp. 1–7 (in Russian).
6. Vlasova E.M., Shlyapnikov D.M., Lebedeva T.M. Analysis of changes in characteristics of arterial hypertension occupational risk in workers of nonferrous metallurgy. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2015, no. 8, pp. 10–13 (in Russian).
7. Masyagutova L.M., Abdrakhmanova E.R., Bakirov A.B., Gimranova G.G., Akhmetshina V.T., Gizatullina L.G., Gabdulvaleeva E.F., Volgareva A.D., Hafizova A.S. The role of working conditions in the formation of occupational morbidity of workers in metallurgical production. *Gigiena i sanitariya*, 2022, vol. 101, no. 1, pp. 47–52. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-1-47-52 (in Russian).
8. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Klimenko A.R., Ustinova O.Yu., Lebedeva-Nesevria H.A., Kostarev V.G. Hygienic evaluation of risk factors on powder metallurgy production. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2011, no. 11, pp. 16–19 (in Russian).
9. Bazarova E.L., Fedoruk A.A., Roslaya N.A., Osheroev I.S., Babenko A.G. Assessment experience of occupational risk associated with exposure to industrial aerosols under the conditions of metallurgical enterprise modernization. *ZNiSO*, 2019, vol. 310, no. 1, pp. 38–45. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-310-1-38-45 (in Russian).
10. Ryazantsev S.V., Khmel'nitskaya N.M., Tyrnova E.V. Patofiziologicheskie mekhanizmy khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy slizistoi obolochki verkhnikh dykhatel'nykh putei [Pathophysiological mechanisms of chronic inflammatory diseases of the mucous membrane of the upper respiratory tract]. *Vestnik otolaringologii*, 2001, no. 6, pp. 56–59 (in Russian).
11. Potapov A.I. Hygiene: reality and perspectives. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*, 2003, no. 3, pp. 3–4 (in Russian).
12. Rakhmanin Yu.A., Revazova Yu.A. Prenosological diagnosis in the environment-human health area. *Gigiena i sanitariya*, 2004, no. 6, pp. 3–5 (in Russian).
13. Appel'gans T.V., Chinyaeva N.S., Makhov V.A., Kuz'mina L.V. Znachimost' morfologicheskogo issledovaniya v diagnostike rinosinusitov [The significance of morphological research in the diagnosis of rhinosinusitis]. *Vrach-aspirant*, 2006, no. 3, pp. 208–213 (in Russian).
14. Barkhina T.G., Gusniev S.A., Gushchin M.Yu., Utesheva V.A., Chernikov V.P. Clinical and morphological characteristics of various forms of rhinitis. *Morfologicheskie vedomosti*, 2017, vol. 25, no. 2, pp. 14–20. DOI: 10.20340/mv-mn.17(25).02.02 (in Russian).
15. Zhuravskaya N.S., Vitkina T.I., Krukovskaya E.A., Nastavsheva T.A. Metod mazkov-otpechatkov so slizistoi nosa v diagnostike zabolevaniy organov dykhaniya [The method of smear-imprints from the nasal mucosa in the diagnosis of respiratory diseases]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2002, no. 2, pp. 40–42 (in Russian).
16. Zimina V.A., Ptitsyna A.I., Sokolov I.I. Rinotsitogramma – diagnosticheskoe znachenie laboratornogo issledovaniya [Rhinocytogram – diagnostic value of laboratory research]. *Fundamental'nye problemy nauki: sbornik statei Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii: v 2-kh chastyakh*. Ufa, Aeterna LLC, 2016, pt 2, pp. 158–160 (in Russian).
17. Hopf N.B., Bolognesi C., Danuser B., Wild P. Biological monitoring of workers exposed to carcinogens using the buccal micronucleus approach: A systematic review and meta-analysis. *Mutat Res. Rev. Mutat. Res.*, 2019, vol. 781, pp. 11–29. DOI: 10.1016/j.mrrev.2019.02.006
18. Fenech M., Holland N., Zeiger E., Chang W.P., Burgaz S., Thomas P., Bolognesi C., Knasmueller S. [et al.]. The HUMN and HUMNXL international collaboration projects on human micronucleus assays in lymphocytes and buccal cells – past, present and future. *Mutagenesis*, 2011, vol. 26, no. 1, pp. 239–245. DOI: 10.1093/mutage/geq051
19. Dhillon V.S., Aslam M., Husain S.A. The contribution of genetic and epigenetic changes in granulosa cell tumors of ovarian origin. *Clin. Cancer Res.*, 2004, vol. 10, no. 16, pp. 5537–5545. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0228
20. Krishna L., Sampson U., Annamala P.T., Unni K.M., Binukumar B., George A., Sreedharan R. Genomic Instability in Exfoliated Buccal Cells among Cement Warehouse Workers. *Int. J. Occup. Environ. Med.*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 33–40. DOI: 10.15171/ijoem.2020.1744
21. Sycheva L.P. Biological value, scoring criteria and limits of a variation of a full spectrum karyological indexes of exfoliated cells for estimation of human cytogenetic status. *Medsinskaya genetika*, 2007, vol. 6, no. 11 (65), pp. 3–11 (in Russian).
22. Tolbert P.E., Shy C.M., Allen J.W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. *Mutat. Res.*, 1992, vol. 271, no. 1, pp. 69–77. DOI: 10.1016/0165-1161(92)90033-i
23. Gelardi M., Tapaculo M., Cassano M., Besozzi G., Fiorella M.L., Calvario A., Castellano M.A., Cassano P. Epstein-Barr virus induced cellular changes in nasal mucosa. *Virology*, 2006, vol. 3, pp. 6. DOI: 10.1186/1743-422X-3-6
24. Sycheva L.P. Cytogenetic monitoring for assessment of safety of environmental health. *Gigiena i sanitariya*, 2012, vol. 91, no. 6, pp. 68–72 (in Russian).
25. Deryugina A.V., Ivashchenko M.N., Ignatiev P.S., Samodelkin A.G., Belov A.A., Gushchin V.A. The evaluation of genotoxic effects in buccal epithelium under disorders of adaption status of organism. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2018, vol. 63, no. 5, pp. 290–292. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-5-290-292 (in Russian).

Vlasova N.V., Masyagutova L.M., Abdrakhmanova E.R., Rafikova L.A., Chudnovets G.M. Assessing index of accumulated cytogenetic disorders in workers employed in metallurgy under exposure to adverse occupational factors. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 117–123. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.11.eng

Получена: 21.09.2022

Одобрена: 08.12.2022

Принята к публикации: 18.12.2022



Научная статья

## РАЗРАБОТКА КОНЦЕПТУАЛЬНОЙ СХЕМЫ ПРОГНОЗНО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЛИХОРАДКОЙ ЗАПАДНОГО НИЛА НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ПРИРОДНО-КЛИМАТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (НА ПРИМЕРЕ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ)

К.В. Жуков<sup>1</sup>, Д.Н. Никитин<sup>1</sup>, Д.В. Коврижных<sup>2</sup>, Д.В. Викторов<sup>1</sup>, А.В. Топорков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, 7

<sup>2</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

*Объектом настоящего исследования являются природно-климатические факторы, оказывающие влияние на заболеваемость лихорадкой Западного Нила (ЛЗН) в Волгоградской области. Цель исследования – охарактеризовать их связь с заболеваемостью и сформировать концептуальную схему прогнозно-аналитической модели для прогнозирования развития эпидемиологической ситуации.*

*В соответствии с целью исследования выбран подход, заключающийся в выявлении и оценке силы статистической связи набора факторов с заболеваемостью ЛЗН в Волгоградской области. Основным методом исследования являлся корреляционный анализ с последующей оценкой достоверности полученных результатов. Полученные данные позволили установить, что температура воздуха является ведущим потенцирующим фактором в Волгоградской области, оказывающим влияние различной силы на целую группу абиотических и биотических факторов (уровень и температуру воды, численность и активность переносчиков, скорость амплификации вируса в переносчиках).*

*В ходе исследования установлено, что использование развернутых статистических данных (среднемесячных показателей) повышает точность оценки корреляционных взаимодействий. Также нами была рассмотрена и подтверждена гипотеза о запаздывающем влиянии температуры воздуха на заболеваемость населения и численность переносчиков возбудителя ЛЗН в Волгоградской области с наибольшей выраженностью в годы с максимальным количеством заболевших (1999, 2010, 2012 гг.). Выявлена статистическая связь температуры воздуха, среднегодового уровня воды с заболеваемостью людей ЛЗН и численностью переносчиков возбудителя. Установлена высокая степень корреляции численности переносчиков и заболеваемости ЛЗН. На основе результатов статистического анализа сформирована концептуальная схема прогностической модели для определения уровня заболеваемости ЛЗН в Волгоградской области.*

**Ключевые слова:** лихорадка Западного Нила, вирус Западного Нила, эпидемическая ситуация, прогнозно-аналитическая модель, оценка факторов, природно-климатические особенности, корреляционный анализ, переносчики ЛЗН, Волгоградская область.

© Жуков К.В., Никитин Д.Н., Коврижных Д.В., Викторов Д.В., Топорков А.В., 2022

**Жуков Кирилл Вадимович** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник (e-mail: zhukofff@inbox.ru; тел.: 8 (8442) 39-33-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8000-3257>).

**Никитин Дмитрий Николаевич** – научный сотрудник (e-mail: vari2@sprint-v.com.ru; тел.: 8 (8442) 37-37-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6940-0350>).

**Коврижных Денис Викторович** – кандидат педагогических наук, доцент (e-mail: post@volgmed.ru; тел.: 8 (8442) 38-50-05; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3253-3007>).

**Викторов Дмитрий Викторович** – доктор биологических наук, доцент, заместитель директора по научно-экспериментальной работе (e-mail: vari2@sprint-v.com.ru; тел.: 8 (8442) 37-37-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2722-7948>).

**Топорков Андрей Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент, директор (e-mail: vari2@sprint-v.com.ru; тел.: 8 (8442) 37-37-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3449-4657>).



Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) – острая природно-очаговая арбовирусная инфекция с трансмиссивным механизмом передачи, клинически протекающая в форме лихорадочно-интоксикационного синдрома, в тяжелых случаях сопровождающаяся поражением ЦНС с явлениями менингита и энцефалита.

Возбудителем заболевания является вирус Западного Нила (ВЗН), принадлежащий семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus* [1]. Основными переносчиками ВЗН являются комары рода *Culex*, также в качестве переносчиков могут выступать комары рода *Aedes*, *Coquillettidia*, *Culiseta*, *Uranotaenia* и клещи рода *Ixodes*, *Hyalomma*, *Dermacentor* [2–4]. Возбудитель заболевания преимущественно передается через укус инфицированного комара. Описаны случаи передачи ВЗН от матери к плоду через плаценту и при вскармливании грудным молоком, а также артифициального заражения [5–7].

Значимость ЛЗН для общественного здравоохранения в последние десятилетия возрастает, что связано с расширением ее нозоареала, возникновением вспышек с тяжелым течением болезни, отсутствием средств специфического лечения и профилактики.

С момента обнаружения ВЗН в 1937 г. на территории Уганды возбудитель заболевания стремительно расширил ареал. В настоящее время заболеваемость ЛЗН отмечается в странах Американского, Африканского, Южноазиатского, Западно-Тихоокеанского и Европейского регионов, в том числе на территории Российской Федерации.

ЛЗН имеет широкое распространение в Американском регионе. Случаи заболевания (от 700 до 3000) регистрируются ежегодно на территории более 48 штатов США, большое количество из них протекает в нейроинвазивной форме<sup>1</sup>.

Заболеваемость ЛЗН регистрируется в 22 странах Европейского региона, за период 2010–2020 гг. выявлено 4218 заболевших. В РФ случаи заболевания отмечены в 30 субъектах, на территории 62 административных образований были обнаружены маркеры возбудителя [8].

На территории Волгоградской области случаи заболевания ЛЗН регистрируются с 1999 г., а их общее количество составляет 44 % от всех зарегистрированных случаев в России. Заболеваемость отмечена в большинстве районов области (с максимальными показателями в г. Волгограде и г. Волжском). В связи с этим выявление основных факторов, оказывающих влияние на заболеваемость ЛЗН в Волгоградской области, а также изучение их корреляционных взаимоотношений и связей остаются актуальным направлением эпидемиологических исследований. На основе полученных данных с использованием статистических и математических методов анализа возможно

создание прогнозно-аналитических моделей, позволяющих оценить вектор развития эпидемиологической обстановки по ЛЗН.

По мнению многих исследователей, моделирование и прогнозирование вспышек трансмиссивных болезней, а в данном случае ЛЗН, является непростой задачей из-за сложности механизмов передачи, включающих взаимодействия между возбудителем, переносчиком и восприимчивым организмом, а также влияния на весь этот комплекс различных внешних факторов.

Общим подходом при моделировании эпидемического процесса арбовирусных инфекций является построение динамических временных рядов, при котором заболеваемость населения рассматривается как функция запаздывающих экологических параметров [9–10]. Преимущество данного статистического подхода, по сравнению с имитационными моделями, заключается в его относительной простоте. Модели могут быть легко параметризованы с помощью временных динамических рядов эпидемиологических данных и сведений о состоянии окружающей среды. Однако основное ограничение подобных моделей заключается в использовании линейных аппроксимаций для нелинейных систем, что приводит к многочисленным упрощающим допущениям. Другими словами, информации о факторах внешней среды достаточно для расчета риска передачи заболевания, но влияние могут оказывать и другие, не связанные с окружающей средой явления (например, после нескольких лет интенсивной передачи ВЗН в популяциях птиц может формироваться иммунитет, что, в свою очередь, потенциально ослабляет передачу ВЗН [12]), для описания воздействия которых необходимо применение сложных и нелинейных математических функций. Тем не менее изучение подобных зависимостей требует внедрения комплексного подхода, разработка которого возможна только после оценки факторов, влияющих на интенсивность эпидемического процесса, с использованием первичных методов статистического анализа, в том числе корреляционного.

Согласно существующим представлениям о закономерностях течения эпидемического процесса арбовирусных инфекций основными факторами, оказывающими ведущее влияние на эпидемический процесс и рассматриваемыми при разработке прогнозов, являются природно-климатические (температура воздуха, количество осадков, уровень воды в природных водоемах и численность переносчиков). Также некоторые экологические (влажность воздуха) и социальные (изменения ландшафта за счет расширения землепользования, проведение дезинсекционных мероприятий, локальные инфраструктурные особенности территорий, национальные

<sup>1</sup> West Nile virus. Final Cumulative Maps & Data for 1999–2019 [Электронный ресурс] // Centers for Disease Control and Prevention. – 2020. – URL: <https://www.cdc.gov/westnile/statsmaps/cumMapsData.html> (дата обращения: 14.04.2022).

обычаи и т.д.) факторы способны влиять на передачу возбудителя и, как следствие, на заболеваемость [13, 14]. Кроме того, такие демографические показатели, как возраст и пол заболевших, потенциально связаны с тяжестью течения инфекции и ее выявляемостью и тем самым могут обуславливать выраженность проявлений эпидемического процесса. Следует отметить, при создании прогнозно-аналитических моделей описание и актуальная оценка уровня воздействия данных факторов, как правило, требуют глубокого математического анализа ввиду их неоднородности – исследуемые показатели могут быть как количественными, так и качественными. В связи с чем на данном этапе исследования эти группы показателей не учитывались при проведении анализа и не были включены в концепцию разрабатываемой модели.

Для создания моделей оценки рисков передачи возбудителей (в том числе ЛЗН) чаще всего используют ретроспективные и оперативные климатические и / или метеорологические показатели. Однако применение такого набора данных не всегда позволяет достоверно прогнозировать возможное время и локализацию потенциальных вспышек [15].

Еще одной сложностью при разработке прогностических моделей такого типа является временная стационарность. Использование при анализе временных рядов предполагает, что запаздывающее воздействие факторов окружающей среды на риск заболевания является статичным (например, осадки месяц назад положительно коррелируют с риском сегодня), а не изменяющимся во времени (например, осадки месяц назад могут положительно коррелировать с риском в июле, но отрицательно – в августе). Обозначенная проблема актуальна и для ЛЗН в силу влияния большого количества факторов окружающей среды на численность основного переносчика, его активность и инфицированность, и, как следствие, на заболеваемость. Отдельные подходы, применяемые исследователями для прогнозирования развития эпидемиологической ситуации по ЛЗН, нашли отражение в одной из наших предыдущих работ [16].

**Цель исследования** – охарактеризовать связь природно-климатических и экологических факторов с заболеваемостью ЛЗН на территории Волгоградской области и сформировать концептуальную схему прогнозно-аналитической модели для оценки развития эпидемиологической ситуации.

**Материалы и методы.** Нами был выбран подход, заключающийся в выявлении и оценке силы статистической связи набора факторов с заболеваемостью ЛЗН в Волгоградской области. Выбор этого субъекта обусловлен высокой репрезентативностью представленных данных, связанной с длительной регистрацией проявлений инфекции и наибольшей их выраженностью в РФ (44 % от общего числа зарегистрированных случаев заболевания в стране). Для достижения поставленной цели мы использовали корреляционный анализ (во всех случаях была ис-

пользована линейная регрессия) с последующей оценкой достоверности результатов. Необходимо отметить, что корреляционный анализ является методом статистической обработки данных, который широко используется как в российских, так и в зарубежных исследованиях. Результаты корреляционного анализа позволят рассмотреть взаимосвязи факторов с применением собственно математических методов на следующем этапе настоящей работы.

Нами были отобраны факторы, которые способны влиять на реализацию механизма передачи ЛЗН, а именно температура воздуха, численность переносчиков и уровень воды на гидрологических постах. В связи с этим в работе были использованы ретроспективные данные по:

1) среднезимним, среднелетним, среднегодовым температурам и случаям заболевания ЛЗН за период 1999–2019 гг.;

2) среднегодовой и среднесезонной (весенне-осенний период, с апреля по октябрь) численности комаров-переносчиков за период 1999–2018 гг., среднегодовым уровнем и температуре воды гидрологических постов г. Волгограда и п.г.т. Средняя Ахтуба в 2001–2017 гг. (данные за более широкий временной период не были представлены в доступных источниках информации);

3) среднемесячным показателям температуры воздуха и численности переносчиков, а также месячной температуры воздуха за 1999, 2010, 2012 гг. (выбор обоснован сочетанием высоких среднесезонных температур воздуха и регистрации наибольшего числа случаев ЛЗН в Волгоградской области в эти годы).

Корреляционный анализ влияния факторов на заболеваемость ЛЗН осуществляли при помощи программы Microsoft Excel 2016 16.0.13628.20128 (корпорация Microsoft, США). Определение характера распределения исследуемых параметров и оценка статистической значимости осуществлялись с применением открытого программного обеспечения JASP версии 0.14.1 (Амстердамский университет, Нидерланды).

Для определения статистической достоверности корреляционной связи полученные значения сравнивали с критическими значениями коэффициентов ранговой корреляции Пирсона ( $r$ ), при уровне статистической значимости равной 0,05.

Перед исследованием мы проверили нормальность распределения всех используемых данных с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. По результатам проверки установлено, что распределение значений всех исследуемых факторов является нормальным, поэтому дальнейший анализ выполняли с вычислением коэффициентов корреляции Пирсона.

**Результаты и их обсуждение.** С использованием данных среднегодовых показателей температур воздуха, уровней воды гидрологических постов г. Волгограда и п.г.т. Средняя Ахтуба, численности переносчиков, а также данных по заболеваемости ЛЗН за период 2001–2017 гг. нами был проведен

многофакторный корреляционный анализ (табл. 1) с целью определения приоритетных групп показателей для дальнейшего изучения.

Полученные значения коэффициента корреляции для среднегодовой температуры воздуха указывают на наличие высокой силы корреляционной связи с заболеваемостью ЛЗН. В то же время сила корреляционной связи уровня воды и численности переносчиков находилась в диапазоне от слабой до очень слабой.

Таким образом, исходя из полученных результатов, можно предположить, что температура воздуха оказывает наиболее значимое влияние на заболеваемость ЛЗН в Волгоградской области. Это может быть обусловлено воздействием температуры на целый ряд факторов, таких как скорость развития, рост численности, активность и инфицированность основных переносчиков ВЗН в природных и антропогенных очагах инфекции, а также прогреваемость природных и искусственных водоемов, являющихся основными местами выплода комаров.

Однако использование усредненных данных для корреляционного анализа не позволяет в полной мере оценить степень влияния каждого фактора. В связи с этим дальнейший анализ с различным набором данных проводился для каждого из анализируемых факторов отдельно.

**Оценка силы связи температуры воздуха с заболеваемостью ЛЗН.** При оценке влияния среднезимних (декабрь – февраль) и среднелетних (июнь – август) температур на заболеваемость ЛЗН было установлено, что значение  $R$  для среднезимних температур имело отрицательную направленность:  $-0,094$  ( $p = 0,684$ ), что свидетельствует об отсутствии статистически значимой связи. В то же время значение коэффициента корреляции для среднелетних температур составило  $0,631$  ( $p = 0,002$ ), что характеризуется средней силой корреляционной связи с высокой степенью достоверности (рис. 1).

Полностью отрицать влияние средних значений зимних температур на заболеваемость ЛЗН в Волгоградской области нельзя ввиду их влияния на выживаемость основных переносчиков. Так, в подвальных помещениях, где температура воздуха более высокая по отношению к окружающей среде, могут сохраняться условия для выживания личинок комаров в зимний период времени. К тому же по литературным данным известно, что некоторые виды комаров способны перезимовать в местах естественного выплода при температурах ниже  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  [17]. В связи с выше-

сказанным на основании данных среднемесячных температур за январь, февраль, декабрь и заболеваемости ЛЗН на территории Волгоградской области за 1999, 2010, 2012 гг. было установлено, что средние температуры в феврале и декабре имели высокую силу корреляционной связи с заболеваемостью ЛЗН ( $R$  для февраля составляло  $0,809$ ,  $p = 0,4$ , для декабря –  $0,824$ ,  $p = 0,384$ ), в то время как средняя температура воздуха в январе в те же годы ( $R = 0,125$ ,  $p = 0,92$ ) имела слабую силу связи. В целом имеется необходимость более детального изучения влияния температуры воздуха в зимний период на заболеваемость и численность переносчиков.

Для дальнейшего анализа нами также были выбраны годы с максимальными значениями заболеваемости ЛЗН и месяцы, в которые средняя температура воздуха была положительной и превышала значения  $+3...+5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , что обусловлено возможностью вылета с зимовок основных переносчиков ВЗН – комаров рода *Culex* [18].

С использованием данных о среднемесячной температуре воздуха и зарегистрированных случаях заболевания населения ЛЗН в Волгоградской области за период апрель – октябрь в 1999, 2010 и 2012 гг. был проведен корреляционный анализ, по результатам которого установлена умеренная сила корреляционной связи с заболеваемостью ЛЗН (значение  $R$  находилось в диапазоне от  $0,36$  до  $0,395$  (рис. 2, а, табл. 2)).

С учетом дискретности анализируемых данных нами была рассмотрена гипотеза о кумулятивном эффекте влияния температуры воздуха на заболеваемость. В частности, при анализе временных рядов мы предположили, что воздействие температуры на заболеваемость имеет запаздывающий характер, т.е. наблюдаемая температура воздуха месяц назад положительно коррелирует с текущей заболеваемостью ЛЗН. В связи с этим зарегистрированные случаи заболевания были смещены по временной шкале на один месяц назад (рис. 2, б). Такую временную задержку можно объяснить, во-первых, необходимым временем для прохождения полного цикла развития основных переносчиков. Так, по литературным данным, комарам *Culex pipiens* при температуре  $16\text{ }^{\circ}\text{C}$  необходимо около 30 дней для развития от яйца до имаго, а при температуре  $24\text{ }^{\circ}\text{C}$  для завершения полного цикла развития потребуется около 12-и дней [19]. Во-вторых, задержка объясняется длительностью инкубационного периода (от 3 до 14 дней) при инфицировании человека возбудителем ЛЗН.

Таблица 1

Результаты многофакторного корреляционного анализа

Влияние на заболеваемость ЛЗН	$R$	$p$
Среднегодовой уровень воды (гидрологический пост Волгоград)	0,086	0,744
Среднегодовой уровень воды (гидрологический пост Средняя Ахтуба)	0,135	0,606
Среднегодовая температура воздуха	0,721	0,001
Среднегодовая численность переносчиков	0,069	0,792

Примечание:  $R$  – коэффициент корреляции Пирсона,  $p$  – уровень статистической значимости.

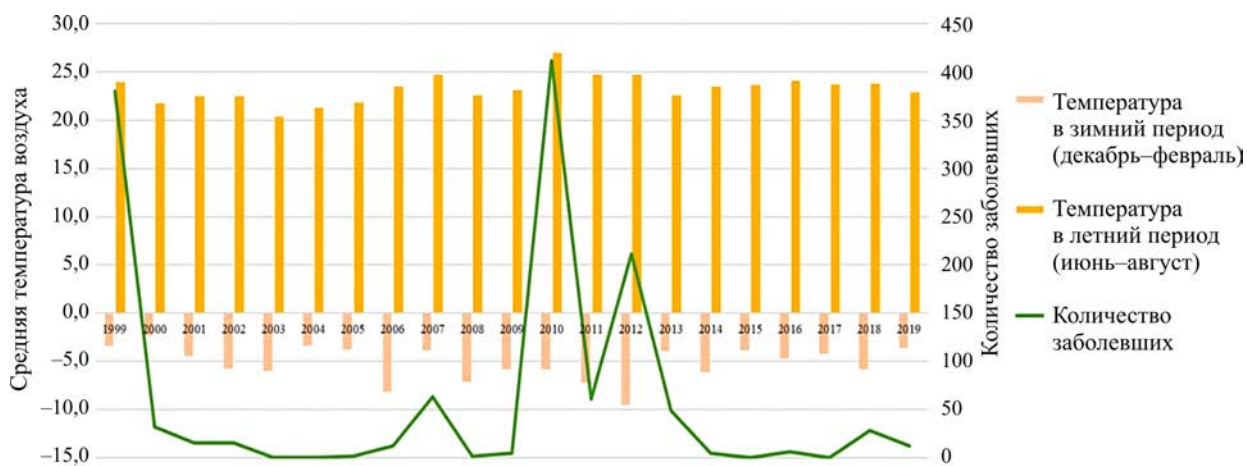


Рис. 1. Корреляционная связь среднезимних и среднесезонных температур воздуха с заболеваемостью ЛЗН в Волгоградской области за период 1999–2019 гг.

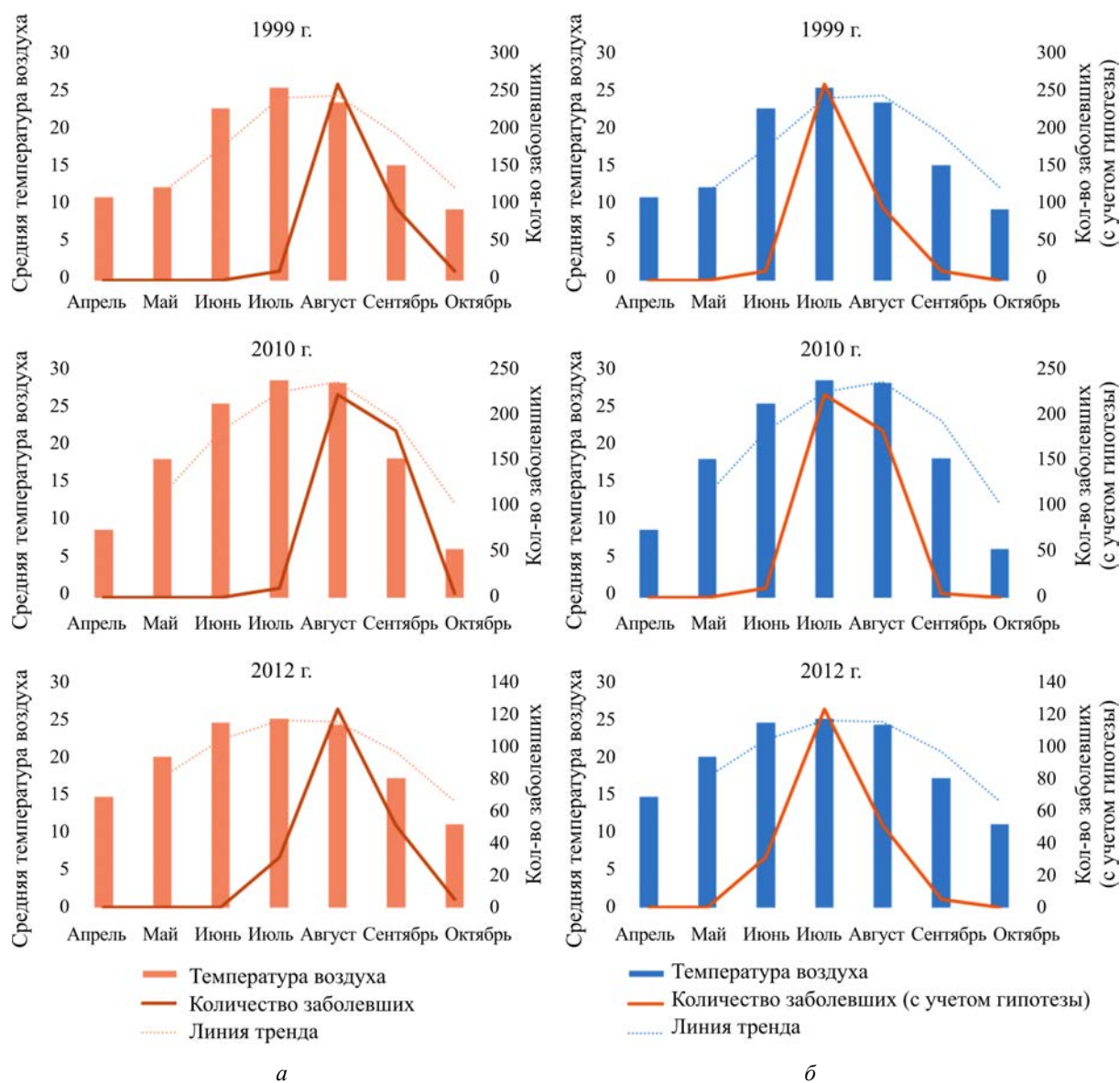


Рис. 2. Оценка силы корреляционной связи среднемесячной температуры воздуха с заболеваемостью ЛЗН: а – среднемесячная температура воздуха и заболеваемость ЛЗН за 1999, 2010, 2012 гг.; б – среднемесячная температура воздуха и заболеваемость ЛЗН (со смещением значений на один месяц назад) за 1999, 2010, 2012 гг.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа связи среднемесячной температуры воздуха с заболеваемостью ЛЗН

Год	$R(p)$	$R_c(p)$	$R_d(p)$
1999	0,386 (0,393)	0,735 (0,06)	0,998 (0,037)
2010	0,36 (0,427)	0,724 (0,066)	0,998 (0,037)
2012	0,395 (0,38)	0,713 (0,072)	0,832 (0,375)

Примечание:  $R_c$  – коэффициент корреляции со смещением показателей заболеваемости на один месяц;  $R_d$  – коэффициент корреляции со смещением показателей заболеваемости на один месяц в диапазоне температур от 22 до 29 °C;  $p$  – уровень значимости корреляционной связи.

При проведении корреляционного анализа с учетом временной задержки (на 12, 21 и 30 дней) сила корреляционной связи увеличилась со средней до высокой, а наибольшее увеличение отмечалось в интервале 30 дней (см. табл. 2). Более того, при анализе данных в диапазоне температур от 22 до 29 °C (нами была рассмотрена линейная регрессия) сила корреляционной связи была очень высокой и приобретала линейный характер с высокой степенью достоверности в 1999 и 2010 гг. При этом в 2012 г. наблюдалось незначительное увеличение силы корреляционной связи, что может быть связано в том числе и с действием других факторов в эпидемический сезон этого года.

Выдвинутая гипотеза была экстраполирована на весь период регистрации заболеваемости ЛЗН в Волгоградской области. Запоздывающее влияние температуры воздуха на заболеваемость отмечено во все годы наблюдения: значение коэффициента корреляции составляло от 0,599 (2013 г.) до 0,837 (2008 г.), а в диапазоне температур 22–29 °C корреляционная связь носила линейный характер в те годы, когда зарегистрированная заболеваемость превышала среднесезонную. Тем не менее отсутствие линейной связи в остальные годы требует изучения комплекса факторов, снижающих риск инфицирования.

На основании полученных результатов для Волгоградской области подтверждается гипотеза, согласно которой температуры выше 22 °C, наблюдаемые в текущем месяце, увеличивают риск роста заболеваемости ЛЗН в следующем месяце.

**Оценка силы связи температуры воздуха и численности переносчиков.** Первым этапом оценки

связи температуры воздуха и численности переносчиков ЛЗН на территории Волгоградской области стало проведение корреляционного анализа с использованием среднегодовых показателей этих факторов за период 1999–2018 гг. (рис. 3).

В результате было установлено достоверное отсутствие статистически значимой корреляционной связи между исследуемыми факторами ( $R = -0,153$ ;  $p = 0,52$ ).

Дальнейший корреляционный анализ проводили, используя данные помесечных температур воздуха в зимний и весенне-осенний периоды, а также среднемесячных показателей численности переносчиков за 1999, 2010, 2012 гг.

При анализе среднемесячных температур в январе, феврале, декабре 1999, 2010, 2012 гг. и среднегодовой численности переносчиков было установлено наличие очень высокой силы корреляционной связи анализируемых факторов в январе и феврале, а также отсутствие статистически значимой связи среднемесячной температуры воздуха и среднегодовой численности переносчиков в декабре за указанные выше годы. Во всех рассмотренных случаях статистическая достоверность полученных результатов была высокой (табл. 3).

При анализе данных помесечных температур воздуха и среднемесячных показателей численности переносчиков за 1999, 2010, 2012 гг. (рис. 4, а, табл. 4) полученные значения коэффициента корреляции продемонстрировали, что сила корреляционной связи находилась в диапазоне от средней до высокой с высокой степенью статистической достоверности.



Рис. 3. Оценка силы корреляционной связи температуры воздуха со среднегодовой численностью переносчиков ЛЗН в Волгоградской области за период 1999–2018 гг.



Таблица 3

Результаты корреляционного анализа для среднемесячной температуры воздуха и среднегодовой численности переносчиков

Месяц	$R$	$p$
Январь	0,9995	0,019
Февраль	0,706	0,501
Декабрь	-0,434	0,714

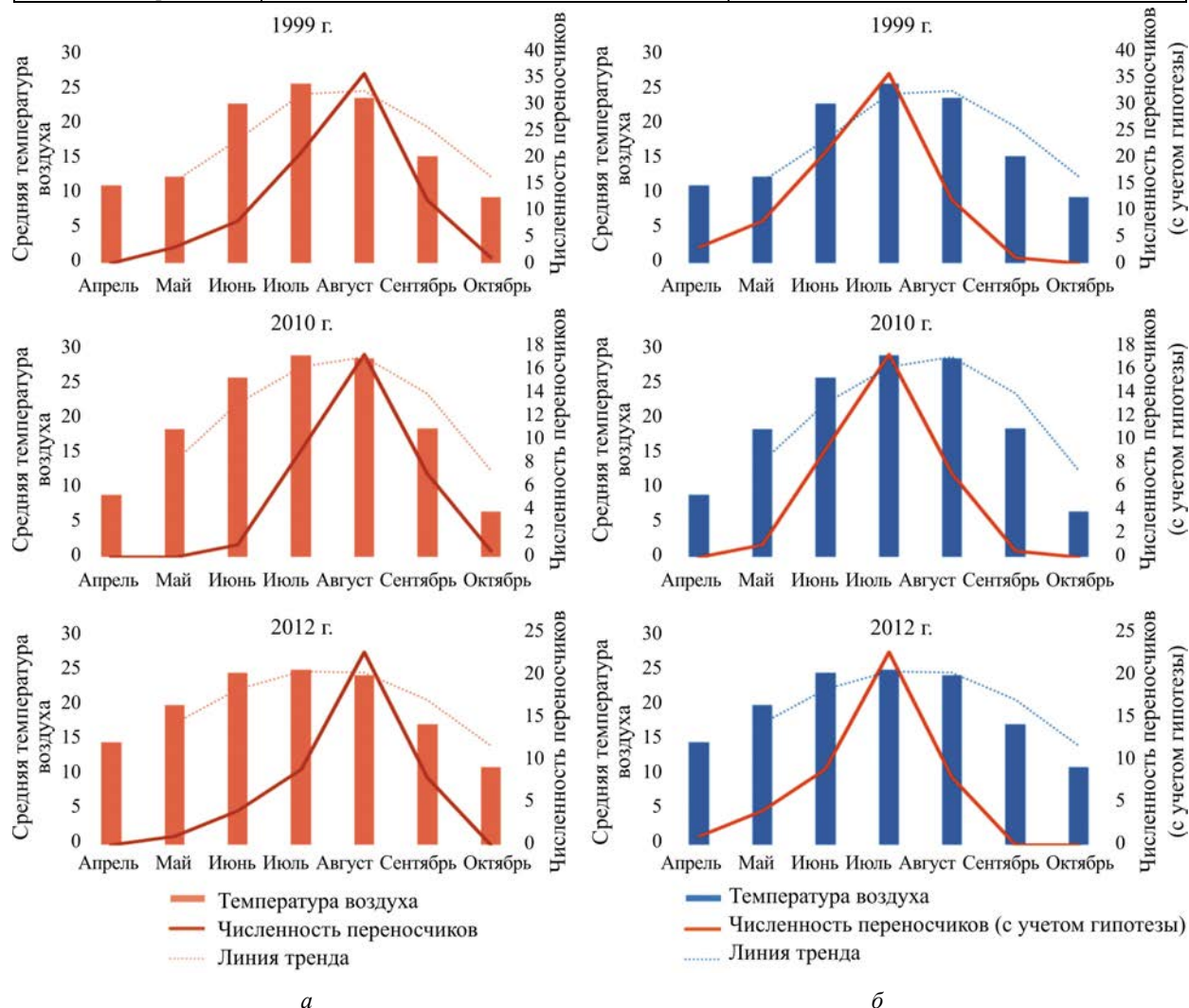


Рис. 4. Оценка силы корреляционной связи среднемесячных показателей температуры воздуха и численности переносчиков ВЗН в Волгоградской области: а – среднемесячные показатели температуры воздуха и численности переносчиков ВЗН за 1999, 2010, 2012 гг.; б – среднемесячные показатели температуры воздуха и численности переносчиков ВЗН (со смещением значений на один месяц назад) за 1999, 2010, 2012 гг.

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа связи среднемесячных показателей температуры воздуха и численности переносчиков ВЗН

Год	$R(p)$	$R_c(p)$	$R_d(p)$
1999	0,784 (0,037)	0,844 (0,017)	0,789 (0,421)
2010	0,672 (0,098)	0,807 (0,028)	0,437 (0,712)
2012	0,596 (0,158)	0,771 (0,042)	0,949 (0,204)

Примечание:  $R_c$  – коэффициент корреляции со смещением показателей численности переносчиков на один месяц;  $R_d$  – коэффициент корреляции со смещением показателей численности переносчиков на один месяц в диапазоне температур выше 22 °С;  $p$  – уровень значимости корреляционной связи.

При дальнейшем исследовании временных рядов мы рассматривали гипотезу о кумулятивном влиянии среднемесячной температуры воздуха на численность переносчиков ЛЗН в Волгоградской области.

С учетом особенностей жизненного цикла основных переносчиков и инкубационного периода при заражении ЛЗН (рассмотренных в предыдущем разделе) мы предположили, что наблюдаемая температура воздуха месяц назад положительно коррелирует с численностью переносчиков ЛЗН в текущем месяце. Для подтверждения выдвинутой гипотезы ежемесячная численность комаров в 1999, 2010 и 2012 гг. была сдвинута по временной шкале на один месяц назад (рис. 4, б). В данных условиях полученные результаты корреляционного анализа с учетом линейной регрессии указывали на наличие очень высокой силы корреляционной связи (см. табл. 4). При анализе данных в диапазоне температур свыше 22 °С было обнаружено снижение статистической значимости полученных значений, что может быть связано с увеличением численности переносчиков в предыдущие месяцы (апрель – июнь).

Таким образом, результаты проведенного анализа с высокой степенью достоверности свидетельствуют, что для Волгоградской области соблюдается гипотеза: температуры выше 22 °С, наблюдаемые в текущем месяце, оказывают влияние на увеличение численности основных переносчиков ЛЗН в следующем месяце. При этом влияние температуры на рост численности переносчиков наблюдается в период с апреля по июнь, когда среднемесячная температура воздуха ниже 22 °С. Это указывает, что пороговое значение температуры, необходимое для увеличения численности популяций комаров, ниже такового для роста заболеваемости ЛЗН. По этой причине нами были изучены научные публикации, в которых рассматривалась взаимосвязь температуры возду-

ха и скорости амплификации ВЗН как одного из факторов, определяющего уровень инфицированности переносчиков.

**Оценка силы связи температуры воздуха и скорости амплификации вируса в переносчиках (по литературным данным).** По данным различных исследований, температура воздуха является основополагающим фактором для амплификации вируса в организме переносчиков. Температурный минимум для развития вируса в организме комара составляет +14 °С. Увеличение температуры способствует возрастанию скорости амплификации вируса. Так, при температуре +14 °С количество вируса, необходимое для инфицирования человека, накапливается через 58 дней, при +18 °С – через 22 дня, при +23,5 °С – через 15 дней, при +30 °С – через 11 суток [20] (рис. 5, а).

На основе литературных данных нами была проведена оценка силы корреляционной связи температуры воздуха и инфицированности переносчиков. Проведенный анализ позволил выявить наличие средней силы связи (в пределах ее верхней границы). Степень достоверности полученных результатов была высокой (табл. 5).

Из дальнейшего анализа были исключены значения температуры ниже +14 °С в связи с тем, что при такой температуре для накопления вируса в организме комара понадобится около двух месяцев, что в большинстве случаев превышает среднюю продолжительность жизни основных переносчиков вируса ЛЗН (рис. 5, б). К тому же температурный диапазон от +18 до +25 °С является оптимальным для активности переносчика.

Проведенный корреляционный анализ (при линейной регрессии) показал наличие сильной корреляционной связи с высокой степенью достоверности между температурой воздуха и скоростью амплификации возбудителя ЛЗН в комарах (см. табл. 5).

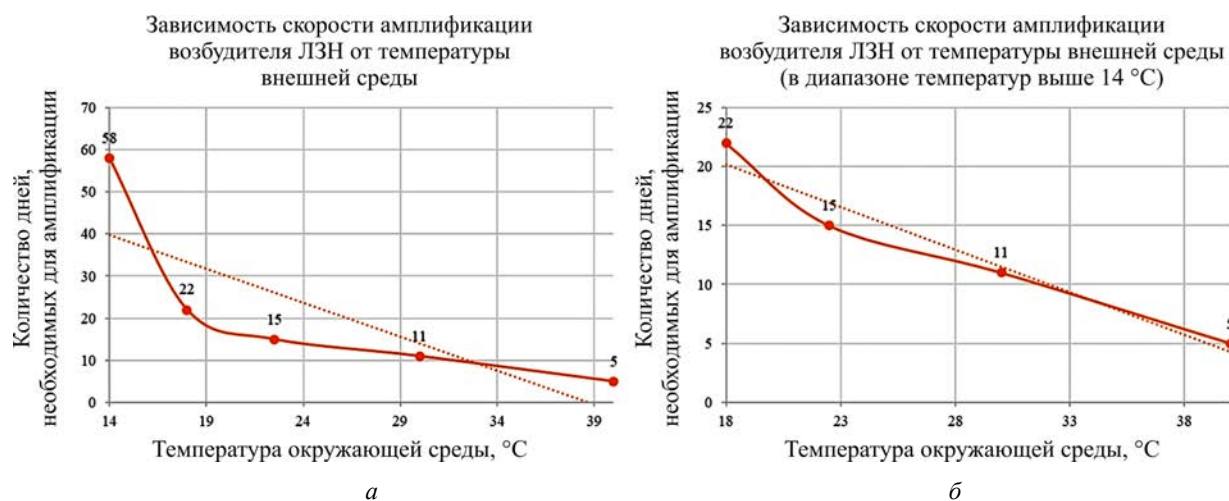


Рис. 5. Оценка силы связи температуры воздуха и скорости амплификации вируса в комаре

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа связи температуры воздуха и скорости амплификации вируса в комаре

Фактор	$R$	$p$
Скорость амплификации	-0,796	0,107
Скорость амплификации в диапазоне температур выше 14 °C	-0,974	0,026

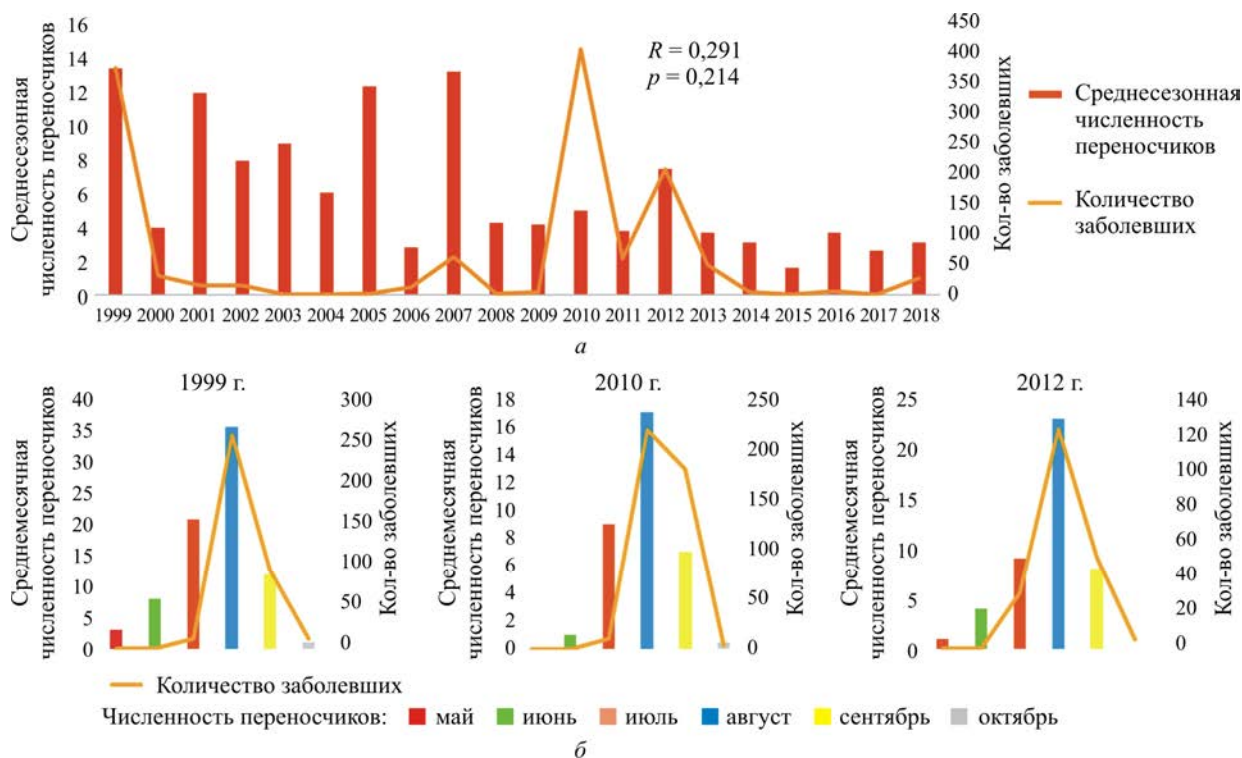


Рис. 6. Оценка силы корреляционной связи между численностью переносчиков и заболеваемостью ЛЗН на территории Волгоградской области за период 1999–2018 гг.

Таким образом, можно предположить, что при температурах выше 14 °C скорость накопления ВЗН в комарах будет увеличиваться, следовательно, будет увеличиваться и риск инфицирования человека, причем чем выше температура, тем выше риск инфицирования. Однако для более детального описания характера этой взаимосвязи необходимы дальнейшие исследования.

**Оценка силы статистической связи численности переносчиков и заболеваемости ЛЗН.** Для оценки силы статистической связи численности переносчиков и заболеваемости ЛЗН на основе данных среднесезонной численности комаров и данных по ежегодной заболеваемости ЛЗН в Волгоградской области за период 1999–2018 гг. нами также был проведен корреляционный анализ, выявивший наличие слабой связи и низкую достоверность полученных результатов (рис. 6, а).

Дальнейший анализ проводили с набором данных о среднесезонной численности переносчиков и заболеваемости ЛЗН за 1999, 2010, 2012 гг. Значение коэффициента корреляции характеризовало очень слабую силу корреляционной связи ( $R = 0,081$ ;  $p = 0,948$ ).

Однако, несмотря на видимое отсутствие взаимосвязи численности переносчиков и заболеваемости, факт ее наличия не следует отрицать, так как она может иметь более сложный характер и не будет выявляться путем оценки среднесезонных значений. В связи с этим нами исследована статистическая связь среднемесячных показателей численности комаров и ежемесячной заболеваемости ЛЗН в 1999, 2010, 2012 гг. Установлено, что сила корреляционной связи находилась в диапазоне от высокой до очень высокой для различных лет (рис. 6, б, табл. 6). При этом в 2012 г. данный фактор являлся ведущим в формировании уровня заболеваемости.

Исходя из полученных данных, можно утверждать, что наличие высокой численности основных переносчиков с высокой степенью достоверности увеличивает риск инфицирования человека ЛЗН на территории Волгоградской области.

**Оценка силы статистической связи численности переносчиков с другими природно-климатическими факторами.** Кроме температуры воздуха, на численность переносчиков могут оказывать влияние уровень и температура воды. Ввиду отсутствия полноты статистических данных корреляци-



Таблица 6

Результаты корреляционного анализа среднемесячных показателей численности комаров и заболеваемости ЛЗН

Год	$R$	$p$
1999	0,841	0,018
2010	0,811	0,027
2012	0,97	0,001

Таблица 7

Результаты корреляционной оценки связи численности переносчиков, уровня и среднегодовой температуры воды за период 2001–2017 гг.

Показатель	Гидрологический пост г. Волгограда, $R(p)$	Гидрологический пост п.г.т. Средняя Ахтуба, $R(p)$
Уровень воды	0,609 (0,009)	0,503 (0,04)
Среднегодовая температура воды	-0,12 (0,645)	-0,172 (0,509)



Рис. 7. Концептуальная схема прогнозно-аналитической модели:  $z$  – заболеваемость ЛЗН в текущем месяце,  $m$  – численность переносчиков в текущем месяце,  $t$  – температура воздуха в предыдущем месяце,  $w$  – среднесезонный показатель уровня воды,  $a$  – скорость амплификации вируса

онный анализ проводили на основе значений среднегодовых показателей уровня и температуры воды на гидрологических постах г. Волгограда и п.г.т. Средняя Ахтуба за период 2001–2017 гг., а также численности комаров на территории Волгоградской области (табл. 7).

Полученные результаты позволили установить наличие высокой силы корреляционной связи среднегодового уровня воды на гидрологическом посту г. Волгограда и среднегодовой численности переносчиков ЛЗН, а также среднюю силу статистической связи данных факторов для гидрологического поста п.г.т. Средняя Ахтуба. В то же время среднегодовая температура воды не оказывает значимого влияния на численность переносчиков.

Таким образом, можно констатировать, что повышение уровня воды в р. Волге оказывает благоприятное воздействие на рост численности переносчиков ЛЗН на территории Волгоградской области. Однако для более детального изучения корреляционных связей анализируемых факторов необходимо дальнейшее углубленное исследование с расширенным набором статистических данных.

**Концептуальная схема прогнозно-аналитической модели.** С учетом установленных корреляционных взаимоотношений между анализируемыми факторами, а также выдвинутых гипотез нами была разработана концептуальная схема прогнозно-аналитической модели (рис. 7).

Сформулированная концепция требует дальнейшего математического описания с использованием различных подходов, выполнения расчетов на основе данных ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа, а также оценки прогностической ценности полученных результатов.

**Выводы.** Проведенный корреляционный анализ позволил подтвердить, что для Волгоградской области наиболее значимым фактором, оказывающим воздействие на заболеваемость ЛЗН, является температура воздуха. Это воздействие характеризуется сочетанным влиянием на скорость прогревания и уровень воды в природных водоемах, являющихся основным местом размножения переносчиков ВЗН. Также данный фактор оказывает воздействие на численность популяций комаров, их суточную активность и уровень инфицированности возбудителем ЛЗН.

При проведении корреляционного анализа было установлено, что использование подробных статистических данных (таких, как среднемесячные показатели температуры воздуха, численности переносчиков и т.д., по сравнению со среднегодовыми показателями) позволяет увеличить точность оценки корреляционных связей между анализируемыми факторами.

В ходе исследования подтверждена гипотеза о кумулятивном действии температуры воздуха на заболеваемость ЛЗН и численность переносчиков ВЗН в Волгоградской области. Причем это влияние четко прослеживалось именно в годы с максимальными значениями заболеваемости ЛЗН (1999, 2010, 2012 гг.).

Также полученные результаты позволили выявить статистическую связь различной силы между численностью переносчиков ЛЗН, температурой воздуха, среднегодовым уровнем воды и заболеваемостью ЛЗН.

В целом корреляционные взаимосвязи температуры окружающей среды с другими факторами, рассмотренными в данном исследовании, являются сложными, так как имеют разнонаправленный характер (могут оказывать как позитивное, так и не-

гативное влияние на численность переносчиков и природные биотопы их обитания), изменяющуюся силу влияния, определяемую существованием оптимальных температурных границ (в которых рост численности популяции переносчиков и их инфицированность происходят быстрее), а также запаздывающее воздействие во времени.

На основании полученных результатов была разработана концепция прогнозно-аналитической модели для оценки развития эпидемиологической ситуации по ЛЗН на территории Волгоградской области. Математическое описание полученной схемы с оценкой ее прогностической ценности, что является предметом нашего дальнейшего исследования, позволит повысить точность прогнозов и обозначить перспективы применения данного подхода и в других регионах Российской Федерации.

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

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

### Список литературы

1. Family: Flaviviridae. Genus: Flavivirus [Электронный ресурс] // International Committee on Taxonomy of Viruses. – 2021. – URL: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_online\\_report/positive-sense-rna-viruses/w/flaviviridae/360/genus-flavivirus](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/flaviviridae/360/genus-flavivirus) (дата обращения: 14.04.2022).
2. Vector competence of *Culex neavei* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) from Senegal for lineages 1, 2, Koutango and a putative new lineage of West Nile virus / G. Fall, M. Diallo, C. Loucoubar, O. Faye, A.A. Sall // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2014. – Vol. 90, № 4. – P. 747–754. DOI: 10.4269/ajtmh.13-0405
3. On the potential roles of ticks and migrating birds in the ecology of West Nile virus / K. Hagman, C. Barboutis, C. Ehrenborg, T. Fransson, T.G.T. Jaenson, P.-E. Lindgren, A. Lundkvist, F. Nyström [et al.] // *Infect. Ecol. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 20943. DOI: 10.3402/iee.v4.20943
4. Vector competence of three North American strains of *Aedes albopictus* for West Nile virus / M.R. Sardelis, M.J. Turell, M.L. O'Guinn, R.G. Andre, D.R. Roberts // *J. Am. Mosq. Control Assoc.* – 2002. – Vol. 18, № 4. – P. 284–289.
5. West Nile virus infection of the placenta / J.G. Julander, Q.A. Winger, L.F. Rickords, P.-Y. Shi, M. Tilgner, I. Binduga-Gajewska, R.W. Sidwell, J.D. Morrey // *Virology.* – 2006. – Vol. 347, № 1. – P. 175–182. DOI: 10.1016/j.virol.2005.11.040
6. Hinckley A.F., O'Leary D.R., Hayes E.B. Transmission of West Nile virus through human breast milk seems to be rare // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 119, № 3. – P. e666–e671. DOI: 10.1542/peds.2006-2107
7. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients / M. Iwamoto, D.B. Jernigan, A. Guasch, M.J. Trepka, C.G. Blackmore, W.C. Hellinger, S.M. Pham, S. Zaki [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348, № 22. – P. 2196–2203. DOI: 10.1056/NEJMoa022987
8. Результаты мониторинга возбудителя лихорадки Западного Нила в Российской Федерации в 2019 г. и прогноз развития эпидемической ситуации на 2020 г. / Е.В. Путинцева, И.О. Алексейчик, С.Н. Чеснокова, С.К. Удовиченко, Н.В. Бородай, Д.Н. Никитин, Е.А. Агаркова, А.А. Батулин [и др.] // *Проблемы особо опасных инфекций.* – 2020. – № 1. – С. 51–60. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-51-60
9. Predictive modelling of Ross River virus notifications in southeastern Australia / Z. Cutcher, E. Williamson, S.E. Lynch, S. Rowe, H.J. Clothier, S.M. Firestone // *Epidemiol. Infect.* – 2017. – Vol. 145, № 3. – P. 440–450. DOI: 10.1017/S0950268816002594
10. Giordano B.V., Kaur S., Hunter F.F. West Nile virus in Ontario, Canada: A twelve-year analysis of human case prevalence, mosquito surveillance, and climate data // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0183568. DOI: 10.1371/journal.pone.0183568
11. Assessing human risk of illness with West Nile virus mosquito surveillance data to improve public health preparedness / S. Karki, N.E. Westcott, E.J. Muturi, W.M. Brown, M.O. Ruiz // *Zoonoses Public Health.* – 2018. – Vol. 65, № 1. – P. 177–184. DOI: 10.1111/zph.12386
12. Kwan J.L., Klugh S., Reisen W.K. Antecedent avian immunity limits tangential transmission of West Nile virus to humans // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. e34127. DOI: 10.1371/journal.pone.0034127
13. Weather and land cover influences on mosquito populations in Sioux Falls, South Dakota / T.-W. Chuang, M.B. Hildreth, D.L. Vanroekel, M.C. Wimberly // *J. Med. Entomol.* – 2011. – Vol. 48, № 3. – P. 669–679. DOI: 10.1603/me10246
14. Factors affecting the geographic distribution of West Nile virus in Georgia, USA: 2002–2004 / S.E.J. Gibbs, M.C. Wimberly, M. Madden, J. Masour, M.J. Yabsley, D.E. Stallknecht // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2006. – Vol. 6, № 1. – P. 73–82. DOI: 10.1089/vbz.2006.6.73
15. Stewart-Ibarra A.M., Lowe R. Climate and non-climate drivers of Dengue epidemics in southern coastal Ecuador // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2013. – Vol. 88, № 5. – P. 971–981. DOI: 10.4269/ajtmh.12-0478
16. Использование географической информационной системы в эпидемиологическом надзоре на примере арбовирусных инфекций / К.В. Жуков, С.К. Удовиченко, Д.Н. Никитин, Д.В. Виктор, А.В. Топорков // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2021. – Т. 10, № 2 (37). – С. 16–24. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-16-24

17. Ганушкина Л.А., Дремова В.П. Комары р. *Culex*, характеристика отдельных видов, эпидемиологическое значение, контроль численности. Сообщение 1. Характеристика рода *Culex*, отдельных видов, эпидемиологическое значение (обзор) // РЭТ-инфо. – 2006. – № 4. – С. 7–10.

18. Виноградова Е.Б. Комары комплекса *Culex pipiens* в России // Труды зоологического института РАН. – 1997. – Т. 271. – С. 307.

19. The effect of temperature on life history traits of *Culex* mosquitoes / A.T. Ciota, A.C. Matarachiero, A.M. Kilpatrick, L.D. Kramer // J. Med. Entomol. – 2014. – Vol. 51, № 1. – P. 55–62. DOI: 10.1603/me13003

20. Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus / N. Komar, S. Langevin, S. Hinten, N. Nemeth, E. Edwards, D. Hettler, B. Davis, R. Bowen, M. Bunning // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 9, № 3. – P. 311–322. DOI: 10.3201/eid0903.020628

*Разработка концептуальной схемы прогнозно-аналитической модели заболеваемости лихорадкой Западного Нила на основе оценки природно-климатических факторов (на примере Волгоградской области) / К.В. Жуков, Д.Н. Никитин, Д.В. Коврижных, Д.В. Викторов, А.В. Топорков // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 124–136. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.12*

UDC 616.98:578.833.28(470.45)

DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.12.eng

Read  
online



Research article

## A CONCEPTUAL SCHEME OF A PREDICTIVE-ANALYTICAL MODEL FOR DESCRIBING INCIDENCE OF WEST NILE FEVER BASED ON WEATHER AND CLIMATE ESTIMATION (EXEMPLIFIED BY THE VOLGOGRAD REGION)

**K.V. Zhukov<sup>1</sup>, D.N. Nikitin<sup>1</sup>, D.V. Kovrizhnykh<sup>2</sup>, D.V. Viktorov<sup>1</sup>, A.V. Toporkov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Volgograd Scientific Research Anti-Plague Institute, 7 Golubinskaya Str., Volgograd, 400131, Russian Federation

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

*The present study focuses on weather and climatic factors influencing the incidence of West Nile fever (WNF) in the Volgograd region. We aimed to describe a relationship between these factors and the WNF incidence and to create a conceptual scheme of a predictive-analytical model for making forecasts how an epidemiological situation would develop in future.*

*According to this aim, we selected an approach that involved identifying a statistical correlation between the analyzed factors and the WNF incidence in the Volgograd region and estimating the power of this correlation. The study primarily relied on using correlation analysis that was followed by assessing authenticity of the study results. The obtained data made it possible to establish that air temperature was a leading potentiating factor in the Volgograd region. It produced certain effects that varied in their intensity on a whole set of abiotic and biotic factors (water level and temperature, numbers and activity of carriers, how fast the virus amplifies in carriers, etc.).*

*The study established that use of comprehensive statistical data (average monthly indicators) allowed more precise estimation of correlations. We also considered and confirmed a hypothesis about a delayed effect produced by air temperature on population incidence and numbers of West Nile virus carriers in the Volgograd region; it was the most apparent in years with the maximum numbers of infected people (1999, 2010, and 2012). We revealed a statistical correlation between air temperature and average annual water level and the WNF incidence among population and the number of West Nile virus carriers. There was a strong correlation between the number of carriers and the WNF incidence. A conceptual scheme of a predictive model for determining rate of the WNF incidence in Volgograd region was created based on the statistical analysis results.*

**Keywords:** West Nile fever, West Nile virus, epidemic situation, predictive-analytical model, factor estimation, weather and climatic peculiarities, correlation analysis, WN virus carriers, Volgograd region.

© Zhukov K.V., Nikitin D.N., Kovrizhnykh D.V., Viktorov D.V., Toporkov A.V., 2022

**Kirill V. Zhukov** – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher (e-mail: zhukofff@inbox.ru; tel.: +7 (8442) 39-33-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8000-3257>).

**Dmitrii N. Nikitin** – researcher (e-mail: vari2@sprint-v.com.ru; tel.: +7 (8442) 37-37-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6940-0350>).

**Denis V. Kovrizhnykh** – Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor (e-mail: post@volgmed.ru; tel.: +7 (8442) 38-50-05; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3253-3007>).

**Dmitry V. Viktorov** – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Deputy Director for Research and Experimental Work (e-mail: vari2@sprint-v.com.ru; tel.: +7 (8442) 37-37-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2722-7948>).

**Andrey V. Toporkov** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, director (e-mail: vari2@sprint-v.com.ru; tel.: +7 (8442) 37-37-74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3449-4657>).

## References

1. Family: Flaviviridae. Genus: Flavivirus. *International Committee on Taxonomy of Viruses*, 2021. Available at: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_online\\_report/positive-sense-rna-viruses/w/flaviviridae/360/genus-flavivirus](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/flaviviridae/360/genus-flavivirus) (April 14, 2022).
2. Fall G., Diallo M., Loucoubar C., Faye O., Sall A.A. Vector competence of *Culex neavei* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) from Senegal for lineages 1, 2, Koutango and a putative new lineage of West Nile virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2014, vol. 90, no. 4, pp. 747–754. DOI: 10.4269/ajtmh.13-0405
3. Hagman K., Barboutis C., Ehrenborg C., Fransson T., Jaenson T.G.T., Lindgren P.-E., Lundkvist A., Nyström F. [et al.]. On the potential roles of ticks and migrating birds in the ecology of West Nile virus. *Infect. Ecol. Epidemiol.*, 2014, vol. 4, pp. 20943. DOI: 10.3402/iee.v4.20943
4. Sardelis M.R., Turell M.J., O'Guinn M.L., Andre R.G., Roberts D.R. Vector competence of three North American strains of *Aedes albopictus* for West Nile virus. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 2002, vol. 18, no. 4, pp. 284–289.
5. Julander J.G., Winger Q.A., Rickords L.F., Shi P.-Y., Tilgner M., Binduga-Gajewska I., Sidwell R.W., Morrey J.D. West Nile virus infection of the placenta. *Virology*, 2006, vol. 347, no. 1, pp. 175–182. DOI: 10.1016/j.virol.2005.11.040
6. Hinckley A.F., O'Leary D.R., Hayes E.B. Transmission of West Nile virus through human breast milk seems to be rare. *Pediatrics*, 2007, vol. 119, no. 3, pp. e666–e671. DOI: 10.1542/peds.2006-2107
7. Iwamoto M., Jernigan D.B., Guasch A., Trepka M.J., Blackmore C.G., Hellinger W.C., Pham S.M., Zaki S. [et al.]. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 348, no. 22, pp. 2196–2203. DOI: 10.1056/NEJMoa022987
8. Putintseva E.V., Alekseychik I.O., Chesnokova S.N., Udovichenko S.K., Boroday N.V., Nikitin D.N., Agarkova E.A., Baturin A.A. [et al.]. Results of the West Nile Fever Agent Monitoring in the Russian Federation in 2019 and the Forecast of Epidemic Situation Development in 2020. *Problemy osobo opasnykh infektsii*, 2020, no. 1, pp. 51–60. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-51-60 (in Russian).
9. Cutcher Z., Williamson E., Lynch S.E., Rowe S., Clothier H.J., Firestone S.M. Predictive modelling of Ross River virus notifications in southeastern Australia. *Epidemiol. Infect.*, 2017, vol. 145, no. 3, pp. 440–450. DOI: 10.1017/S0950268816002594
10. Giordano B.V., Kaur S., Hunter F.F. West Nile virus in Ontario, Canada: A twelve-year analysis of human case prevalence, mosquito surveillance, and climate data. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 8, pp. e0183568. DOI: 10.1371/journal.pone.0183568
11. Karki S., Westcott N.E., Muturi E.J., Brown W.M., Ruiz M.O. Assessing human risk of illness with West Nile virus mosquito surveillance data to improve public health preparedness. *Zoonoses Public Health*, 2018, vol. 65, no. 1, pp. 177–184. DOI: 10.1111/zph.12386
12. Kwan J.L., Kluh S., Reisen W.K. Antecedent avian immunity limits tangential transmission of West Nile virus to humans. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 3, pp. e34127. DOI: 10.1371/journal.pone.0034127
13. Chuang T.-W., Hildreth M.B., Vanroekel D.L., Wimberly M.C. Weather and land cover influences on mosquito populations in Sioux Falls, South Dakota. *J. Med. Entomol.*, 2011, vol. 48, no. 3, pp. 669–679. DOI: 10.1603/me10246
14. Gibbs S.E.J., Wimberly M.C., Madden M., Masour J., Yabsley M.J., Stallknecht D.E. Factors affecting the geographic distribution of West Nile virus in Georgia, USA: 2002–2004. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 2006, vol. 6, no. 1, pp. 73–82. DOI: 10.1089/vbz.2006.6.73
15. Stewart-Ibarra A.M., Lowe R. Climate and non-climate drivers of Dengue epidemics in southern coastal Ecuador. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2013, vol. 88, no. 5, pp. 971–981. DOI: 10.4269/ajtmh.12-0478
16. Zhukov K.V., Udovichenko S.K., Nikitin D.N., Viktorov D.V., Toporkov A.V. Application of Geographic Information Systems in epidemiological surveillance for West Nile Fever and other arbovirus infections at the modern stage. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, 2021, vol. 10, no. 2 (37), pp. 16–24. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-16-24 (in Russian).
17. Ganushkina L.A., Dremova V.P. Mosquitoes of g. *Culex*, description of some species, epidemiological significance, pest control. Report No. 1. Description of genus *Culex* and some species, epidemiological significance. *RET-info*, 2006, no. 4, pp. 7–10 (in Russian).
18. Vinogradova E.B. Komary kompleksa *Culex pipiens* v Rossii [Mosquitoes of the *Culex pipiens* complex in Russia]. *Trudy zoologicheskogo instituta RAN*, 1997, vol. 271, pp. 307 (in Russian).
19. Ciota A.T., Matarachiero A.C., Kilpatrick A.M., Kramer L.D. The effect of temperature on life history traits of *Culex* mosquitoes. *J. Med. Entomol.*, 2014, vol. 51, no. 1, pp. 55–62. DOI: 10.1603/me13003
20. Komar N., Langevin S., Hinten S., Nemeth N., Edwards E., Hettler D., Davis B., Bowen R., Bunning M. Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. *Emerg. Infect. Dis.*, 2003, vol. 9, no. 3, pp. 311–322. DOI: 10.3201/eid0903.020628

Zhukov K.V., Nikitin D.N., Kovrizhnykh D.V., Viktorov D.V., Toporkov A.V. A conceptual scheme of a predictive-analytical model for describing incidence of west nile fever based on weather and climate estimation (exemplified by the Volgo-grad region). *Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 124–136. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.12.eng

Получена: 28.07.2022

Одобрена: 13.12.2022

Принята к публикации: 18.12.2022

Научная статья

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *NFAT5* КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА

В.Б. Новаков<sup>1,2</sup>, О.Н. Новакова<sup>1</sup>, М.И. Чурносков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015,  
г. Белгород, ул. Победы, 85

<sup>2</sup>Городская больница № 2, Россия, 308036, г. Белгород, ул. Губкина, 46

*Остеоартроз коленного сустава является многофакторным заболеванием, в развитии которого важную роль играют генетические факторы. Изучены ассоциации полиморфных вариантов rs1060105, rs56116847 гена *SBNO1*, rs6499244 гена *NFAT5* и rs34195470 гена *WWP2* с развитием остеоартроза коленного сустава IV стадии у населения Центрального Черноземья России.*

*Генотипирование полиморфных локусов генов-кандидатов было выполнено у 95 больных остеоартрозом коленного сустава IV рентгенологической стадии и 500 индивидуумов контрольной группы. Ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с остеоартрозом коленного сустава оценивали при помощи логистической линейной регрессии в рамках аллельной, аддитивной, рецессивной и доминантной генетических моделей в программе gPLINK.*

*В результате исследования реплицирована ассоциация GWAS-значимого полиморфного варианта rs6499244 гена *NFAT5* с остеоартрозом коленного сустава у населения Центрального Черноземья РФ. Установлено, что аллельный вариант А rs6499244 гена *NFAT5* имеет «рисковое» значение для остеоартроза коленного сустава IV стадии в рамках аддитивной ( $OR = 1,61$ ;  $p_{perm} = 0,02$ ) и рецессивной ( $OR = 2,07$ ;  $p_{perm} = 0,02$ ) генетических моделей. Локус rs6499244 гена *NFAT5* расположен в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1, повышает аффинность ДНК к четырем транскрипционным факторам (*CDP\_6*, *RFX5\_known1*, *RORalpha1\_2*, *TCF4\_known1*), локализован в функционально активных промоторах и энхансерах, связан с уровнем экспрессии девяти генов (*CLEC18A*, *COG4*, *EXOSC6*, *NFAT5*, *NOB1*, *NRIPB14P*, *NQO1*, *PDXDC2P*, *SMG1P7*) и альтернативным сплайсингом мРНК трех генов (*NOB1*, *NRIPB14P*, *NQO1*) в различных органах и тканях организма, в том числе патогенетически значимых для остеоартроза (жировая ткань, большеберцовые нервы и артерии, скелетные мышцы).*

**Ключевые слова:** остеартроз коленного сустава, ген *NFAT5*, полиморфный локус, ассоциации, гены-кандидаты, фактор риска, ядерный фактор активированных Т клеток 5, оценка функциональных эффектов полиморфизма.

К нозологической единице «остеоартроз (ОА) коленного сустава (гонартроз)» относят комплекс дегенеративно-дистрофических, иногда воспалительных изменений в тканях, образующих коленный сустав (хрящ, мениски, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, фиброзная капсула), а также во внесуставных тканях, неотрывно связанных с функцией коленного сустава и располагающихся вблизи него (сухожилия, мышцы) [1]. Согласно литературным данным, распространенность ОА отличается в разных популяциях мира [2–5]. В европейских странах частота ОА варьируется

в диапазоне от 1,5 до 29,1 % [2, 3, 6–8], более высокие показатели распространенности данного заболевания наблюдаются в странах Азии – до 44 % [9–12]. По данным официальной статистики, в России от ОА коленных и (или) тазобедренных суставов страдает 13 % населения старше 18 лет [5, 13], что соответствует распространенности заболевания в европейских популяциях. Известно также, что частота гонартроза значительно возрастает в старших возрастных группах и выше у лиц женского пола [6, 14]. Необходимо принимать во внимание, что ОА коленного сустава развивается и поража-

© Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И., 2022

**Новаков Виталий Борисович** – аспирант медицинского института, травматолог-ортопед (e-mail: v.novakov@bk.ru; тел.: 8 (472) 255-85-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5337-2156>).

**Новакова Ольга Николаевна** – кандидат биологических наук, доцент (e-mail: litovkina@bsu.edu.ru; тел.: 8 (472) 230-13-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2700-1284>).

**Чурносков Михаил Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин (e-mail: churnosov@bsu.edu.ru; тел.: 8 (472) 230-13-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>).

ет трудоспособное население, приводит к преждевременной инвалидизации [15].

Остеоартроз, как и ряд других заболеваний человека, считается многофакторным, возникающим в результате взаимодействия ряда средовых, эпигенетических и генетических факторов риска [16]. Согласно литературным данным, доля генетической компоненты при развитии ОА может варьироваться от 40 до 65 % [17, 18]. Генетические основы ОА посредством полногеномного поиска ассоциаций активно изучаются различными научными коллективами. Согласно данным каталога GWAS, за период с 2008 г. по настоящее время выполнено 24 полногеномных исследования ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов руки<sup>1</sup>, в результате которых выявлено более 250 GWAS-значимых однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs), ассоциированных с развитием ОА. Стоит отметить, что 13 из 24 исследований посвящены изучению роли генетических факторов в развитии ОА коленного сустава, в результате установлено более 80 полиморфных локусов, ассоциированных с риском развития ОА коленного сустава ( $p \leq 5 \cdot 10^{-8}$ ). Подавляющее большинство этих GWAS-значимых для ОА коленного сустава локусов (более 95 %) выявлено на выборках исследуемых европеоидного происхождения. Но следует также отметить, что в эти полногеномные исследования выборки из Российской Федерации не были включены.

Наряду с полногеномными исследованиями ОА особое значение имеет проведение репликативных исследований, которые позволяют установить роль конкретных GWAS-значимых для ОА полиморфных маркеров в формировании заболевания в отдельных популяциях мира, в том числе и в популяциях России. Согласно имеющимся литературным данным, к настоящему времени в различных популяциях мира проведено ограниченное количество репликативных исследований ОА коленного сустава и ОА других локализаций [19–26]. В результате этих репликативных исследований лишь для единичных GWAS-значимых полиморфных локусов подтверждены ассоциации с данным заболеванием: в целом ОА – 4 SNPs (rs2302061, rs7639618, rs4836732, rs3204689), ОА коленного сустава – 7 SNPs (rs4867568, rs143383, rs3884606, rs10947262, rs7639618, rs6976, rs2302061). При этом три из семи SNPs (rs4867568, rs143383, rs3884606) подтвердили связь с ОА коленного сустава в азиатских популяциях и четыре SNPs (rs10947262, rs7639618, rs6976, rs2302061) – в европейских популяциях или смешанных выборках европейцев и азиатов.

Важно подчеркнуть, что в отечественной литературе представлены результаты лишь одного репликативного исследования ОА у женского населения Башкортостана [26]. Авторы провели анализ ассоциаций девяти GWAS-значимых полиморфных вариантов rs4836732 гена *ASTN2*, rs1298744 и rs2302061

гена *DOTIL*, rs3204689 гена *ALDH1A2*, rs6976 гена *GLT8D1*, rs11177 гена *GNL3*, rs6094710 гена *NCOA3*, rs11841874 гена *MCF2L*, rs7639618 гена *DVWA* с ОА на выборке из 256 больных и 161 человека, вошедшего в контрольную группу. В результате этого исследования только для пяти SNPs (rs2302061 *DOTIL*, rs7639618 *DVWA*, rs4836732 *ASTN2*, rs6976 *GLT8D1*, rs3204689 *ALDH1A2*) были подтверждены ассоциации с ОА различных локализаций, в том числе с ОА коленного сустава показали связь только три SNPs – rs2302061 *DOTIL*, rs7639618 *DVWA*, rs6976 *GLT8D1*.

Таким образом, к настоящему моменту времени среди известных более 80 GWAS-значимых для ОА коленного сустава полиморфных локусов связь с заболеванием для европейского населения подтверждена в репликативных исследованиях лишь для четырех локусов – rs10947262 гена *BTNL2*, rs7639618 гена *COL6A4P1*, rs2302061 гена *DOTIL*, rs6976 гена *GLT8D1*, что крайне недостаточно. Следует отметить, что для десяти SNPs, изученных в этих репликативных исследованиях в европейских популяциях (или смешанных выборках), ассоциации с ОА коленного сустава не были подтверждены. Вышеизложенные факты диктуют необходимость проведения дальнейших репликативных исследований ОА коленного сустава в различных популяциях, в том числе российских.

**Цель исследования** – изучить ассоциации полиморфных вариантов rs1060105, rs56116847 гена *SBNO1*, rs6499244 гена *NFAT5* и rs34195470 гена *WWP2* с развитием ОА коленного сустава IV стадии у населения Центрального Черноземья России.

**Материалы и методы.** Для проведения исследования были сформированы выборки из 95 больных ОА коленного сустава (средний возраст –  $52,69 \pm 5,67$  г.) и 500 индивидуумов контрольной группы (средний возраст –  $52,96 \pm 6,72$  г.). У всех больных была диагностирована IV рентгенологическая стадия заболевания, которая характеризуется наиболее выраженным процессом разрушения различных тканей сустава, прежде всего хрящевой и костной [2]. Клиническое, клинико-инструментальное обследование больных, верификация диагноза проводились сертифицированными врачами травматологического отделения №1 ОГБУЗ «Городская больница №2» г. Белгорода. Критериями включения в исследуемую группу больных были: а) первичный ОА коленного сустава, установленный в соответствии с клинико-рентгенологическими критериями Американской ассоциации ревматологов [27]; б) IV рентгенологическая стадия ОА коленного сустава по шкале Келлгрена – Лоуренса [28]; в) наличие боли в коленном суставе (выраженность болевого синдрома при ходьбе по визуально-аналоговой шкале  $\geq 40$  мм); г) ограничение движения в суставе. В группу контроля включались лица, у которых отсутствовала какая-либо патология опорно-двигательной системы (обследовались при профилактических ос-

<sup>1</sup> GWAS Catalog. The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies [Электронный ресурс] // National Human Genome Research Institute. – URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=osteoarthritis> (дата обращения: 20.05.2022).

мотрах). Все участники исследования являлись уроженцами Центрального Черноземья Российской Федерации, имели русскую национальность и не находились в родственных связях друг с другом, предварительно дали согласие на участие в исследовании. Из исследуемых выборок исключались лица с тяжелыми формами артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, почечно-печеночной недостаточности, онкологических заболеваний.

Для исследования использовали геномную ДНК, которую выделяли из лейкоцитов методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование образцов ДНК было выполнено с помощью полимеразной цепной реакции с применением TaqMan-зондов.

Отбор полиморфных локусов генов-кандидатов для исследования осуществлен с учетом следующих критериев: 1) наличие ассоциации с ОА коленного сустава в европейских популяциях по результатам ранее проведенных полногеномных исследований (GWAS); 2) выраженное функциональное значение полиморфизма (регуляторный потенциал, связь с экспрессией, альтернативным сплайсингом генов) [29, 30]; 3) частота полиморфизма не менее 5 %. В соответствии с этими критериями для настоящего исследования были отобраны четыре SNPs трех генов: rs1060105, rs56116847 гена *SBN1*, rs6499244 гена *NFAT5* и rs34195470 гена *WWP2*.

Для изучаемых выборок были получены данные об эмпирическом распределении генотипов и его соответствии теоретически ожидаемому согласно закономерности Харди – Вайнберга (отклонения принимались за статистически значимые при  $p \leq 0,05$ ). При сравнении частот аллелей и генотипов между группой больных ОА и контрольной применяли критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, использовали таблицы сопряженности  $2 \times 2$ , силу ассоциации оценивали показателем отношения шансов (*OR*) с 95%-ным доверительным интервалом (95 % *CI*) в программе Statistica for Windows 6.0. Ассоциации изучаемых полиморфных локусов генов-кандидатов с ОА оценивали при помощи логистической линейной регрессии (рассматривались четыре генетические модели: аллельная, аддитивная, рецессивная и доминантная) с учетом ковариат – возраст, ИМТ. Все вычисления выполнялись в программе gPLINK [31]. Проводилась коррекция на множественные сравнения с учетом пермутационного теста (за статистически значимый принимали  $p_{perm} < 0,05$ ) [32].

Оценку функциональных эффектов полиморфизма генов-кандидатов, показавших значимые ассоциации с ОА, проводили с использованием онлайн-ресурсов HaploReg (v4.1)<sup>2</sup> – изучался регуляторный потенциал [29, 33], GTExPortal<sup>3</sup> – исследовались влияние на экспрессию генов и альтернативный сплайсинг [30].

**Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что для всех рассматриваемых полиморфных локусов

генов-кандидатов в группе больных и контрольной наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому согласно равновесию Харди – Вайнберга ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Анализ ассоциаций аллелей и генотипов изученного полиморфизма кандидатных генов с развитием ОА коленного сустава IV стадии позволил установить связь локуса rs6499244 гена *NFAT5* с заболеванием (см. табл. 1). С помощью логистического регрессионного анализа выявлено, что минорный аллель А rs6499244 гена *NFAT5* имеет «рисковое» значение для ОА в рамках аддитивной ( $OR = 1,61$ ; 95 %  $CI = 1,09-2,38$ ;  $p = 0,02$ ;  $p_{perm} = 0,02$ ) и рецессивной ( $OR = 2,07$ ; 95 %  $CI = 1,10-3,90$ ;  $p = 0,02$ ;  $p_{perm} = 0,02$ ) генетических моделей.

Таким образом, в рамках данной работы выявлен генетический фактор риска развития ОА коленного сустава IV стадии – аллель А rs6499244 гена *NFAT5*.

На следующем этапе работы проведен анализ регуляторных эффектов rs6499244 гена *NFAT5* (с помощью современных биоинформатических ресурсов), который показал важное функциональное значение данного локуса в организме.

Используя онлайн-ресурс HaploReg (v4.1)<sup>2</sup>, установлено, что rs6499244 расположен в 3'-нетранслируемой области гена *NFAT5*, находится в эволюционно консервативном регионе, в области гиперчувствительности к ДНКазе-1 в тканях яичника, в регионе регуляторных мотивов к четырем факторам транскрипции (CDP\_6, RFX5\_known1, RORalpha1\_2, TCF4\_known1). Выявлена локализация rs6499244 гена *NFAT5* в области ДНК, связанной с гистоновыми белками (H3K27ac), маркирующими активные энхансеры в культуре клеток хондроцитов, мозга, жировой ткани, в клетках периферической крови, а также в ДНК-регионе, взаимодействующем с белками-гистонами типа H3K9ac, маркирующими функционально активные промоторные участки в клетках жировой ткани, первичных мононуклеарах периферической крови. При этом аллель А, имеющий «рисковое» значение в развитии ОА, повышает аффинность к четырем факторам транскрипции: CDP\_6 ( $\Delta LOD = 3,3$ ), RFX5\_known1 ( $\Delta LOD = 10,9$ ), RORalpha1\_2 ( $\Delta LOD = 12$ ), TCF4\_known1 ( $\Delta LOD = 5$ ).

С помощью онлайн-ресурса GTExPortal<sup>3</sup> установлено, что локус rs6499244 значимо ассоциирован с уровнем экспрессии девяти генов (*CLEC18A*, *COG4*, *EXOSC6*, *NFAT5*, *NOB1*, *NPIP14P*, *NQO1*, *PDXDC2P*, *SMG1P7*) и альтернативным сплайсингом мРНК трех генов (*NOB1*, *NPIP14P*, *NQO1*) в патогенетически значимых для ОА культурах клеток, тканях и органах (жировая ткань, скелетные мышцы, большеберцовые артерии и нервы) (табл. 2). Выявлено, что rs6499244 связан с уровнем экспрессии генов *CLEC18A*, *EXOSC6*, *NPIP14P*, *SMG1P7* и альтернативным сплайсингом

<sup>2</sup> HaploReg v4.1 [Электронный ресурс]. – URL: <http://compbio.mit.edu/HaploReg> (дата обращения: 18.05.2022).

<sup>3</sup> GTExPortal [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.gtexportal.org/> (дата обращения: 18.05.2022).

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов-кандидатов у больных остеоартрозом коленного сустава IV стадии и в контрольной группе

Поли-морфизм	Аллели, генотипы	Больные ОА IV стадии (n = 95), абс. (%)	Контрольная группа (n = 500), абс. (%)	OR (95 % CI)	p
rs1060105	C	149 (78,42)	788 (78,80)	0,98 (0,66–1,95)	0,98
	T	41 (21,58)	212 (21,20)	1,02 (0,69–1,52)	
	C/C	58 (61,05)	315 (63,00)	0,92 (0,57–1,48)	0,81
	C/T	33 (34,74)	158 (31,60)	1,15 (0,71–1,87)	0,63
	T/T	4 (4,21)	27 (5,40)	0,77 (0,22–2,39)	0,82
	H <sub>o</sub> /H <sub>e</sub> (P <sub>HWE</sub> )	0,347/0,338 (1,000)	0,316/0,334 (0,229)		
	Минорный аллель T (модель аллельная)			1,02 (0,70–1,49)	0,91
	C/C vs. C/T vs. T/T (модель аддитивная)			1,24 (0,77–1,98)	0,38
	C/C vs. C/T + T/T (модель доминантная)			1,37 (0,78–2,42)	0,28
	C/C + C/T vs. T/T (модель рецессивная)			0,95 (0,25–3,65)	0,94
rs56116847	G	119 (62,63)	640 (64,26)	0,93 (0,67–1,30)	0,73
	A	71 (37,37)	356 (35,74)	1,07 (0,77–1,50)	
	G/G	37 (38,95)	213 (42,77)	0,85 (0,53–1,37)	0,56
	A/G	45 (47,37)	214 (42,97)	1,19 (0,75–1,90)	0,50
	A/A	13 (13,68)	71 (14,26)	0,95 (0,48–1,87)	1,00
	H <sub>o</sub> /H <sub>e</sub> (P <sub>HWE</sub> )	0,474/0,468 (1,000)	0,430/0,459 (0,145)		
	Минорный аллель A (модель аллельная)			1,07 (0,78–1,48)	0,67
	G/G vs. A/G vs. A/A (модель аддитивная)			0,84 (0,56–1,28)	0,42
	G/G vs. A/G + A/A (модель доминантная)			0,82 (0,47–1,45)	0,50
	G/G + A/G vs. A/A (модель рецессивная)			0,76 (0,33–1,77)	0,53
rs6499244	T	94 (49,47)	543 (54,30)	0,82 (0,60–1,14)	0,25
	A	96 (50,53)	457 (45,70)	1,21 (0,88–1,68)	
	T/T	26 (27,37)	157 (31,40)	0,82 (0,49–1,38)	0,51
	A/T	42 (44,21)	229 (45,80)	0,94 (0,59–1,49)	0,86
	A/A	27 (28,42)	114 (22,80)	1,34 (0,80–2,26)	0,29
	H <sub>o</sub> /H <sub>e</sub> (P <sub>HWE</sub> )	0,442/0,500 (0,304)	0,458/0,496 (0,087)		
	Минорный аллель A (модель аллельная)			1,21 (0,89–1,66)	0,22
	T/T vs. A/T vs. A/A (модель аддитивная)			<b>1,61 (1,09–2,38)</b>	<b>0,02</b>
	T/T vs. A/T + A/A (модель доминантная)			1,74 (0,91–3,32)	0,09
	T/T + A/T vs. A/A (модель рецессивная)			<b>2,07 (1,10–3,90)</b>	<b>0,02</b>
rs34195470	G	101 (53,72)	523 (52,40)	1,05 (0,76–1,46)	0,80
	A	87 (46,28)	475 (47,60)	0,95 (0,67–1,31)	
	G/G	24 (25,53)	136 (27,25)	0,92 (0,54–1,56)	0,83
	A/G	53 (56,38)	251 (50,30)	1,28 (0,80–2,04)	0,33
	A/A	17 (18,09)	112 (22,45)	0,76 (0,42–1,39)	0,42
	H <sub>o</sub> /H <sub>e</sub> (P <sub>HWE</sub> )	0,564/0,497 (0,222)	0,503/0,499 (0,929)		
	Минорный аллель A (модель аллельная)			0,95 (0,69–1,30)	0,74
	G/G vs. A/G vs. A/A (модель аддитивная)			0,97 (0,64–1,47)	0,89
	G/G vs. A/G + A/A (модель доминантная)			1,05 (0,55–2,01)	0,88
	G/G + A/G vs. A/A (модель рецессивная)			0,87 (0,42–1,77)	0,69

Примечание: OR – отношение шансов, 95 % CI – 95%-ный доверительный интервал отношения шансов, p – уровень значимости, H<sub>o</sub>/H<sub>e</sub> – наблюдаемая / ожидаемая гетерозиготность, P<sub>HWE</sub> – уровень значимости отклонения от закона Харди – Вайнберга.



Таблица 2

Материалы по ассоциациям rs6499244 гена *NFAT5* с уровнем экспрессии (eQTL) и альтернативным сплайсингом мРНК (sQTL) генов в патогенетически значимых для ОА клетках, тканях и органах

Ген	Ткань / орган / культура клеток	Уровень значимости $p$	Коэффициент линейной регрессии $\beta$
<i>eQTL-анализ</i>			
<i>CLEC18A</i>	Щитовидная железа	1,9e-9	-0,35
	Жировая ткань	2,4e-7	-0,30
	Скелетные мышцы	0,000057	-0,18
<i>COG4</i>	Культура клеток фибробластов	0,000041	-0,10
<i>EXOSC6</i>	Жировая ткань	0,0000038	-0,21
	Щитовидная железа	0,00040	-0,14
<i>NFAT5</i>	Щитовидная железа	9,1e-19	0,18
	Культура клеток фибробластов	0,0000012	0,083
<i>NOB1</i>	Скелетные мышцы	3,9e-10	-0,11
	Щитовидная железа	3,3e-7	-0,14
	Головной мозг	0,000020	-0,33
<i>NPIPBI4P</i>	Большеберцовые нервы	4,7e-15	-0,31
	Культура клеток фибробластов	1,4e-13	-0,28
	Аорта	3,0e-10	-0,27
	Большеберцовая артерия	3,8e-10	-0,21
	Кровь	1,0e-9	-0,17
	Головной мозг	2,0e-9	-0,42
	Скелетные мышцы	6,7e-9	-0,21
<i>NQO1</i>	Жировая ткань	7,6e-7	-0,17
<i>NQO1</i>	Головной мозг	0,000061	-0,21
<i>PDXDC2P</i>	Кровь	0,000029	0,11
<i>SMGIP7</i>	Жировая ткань	0,00013	-0,16
<i>sQTL-анализ</i>			
<i>NOB1</i>	Скелетные мышцы	3,8e-36	-0,61
	Жировая ткань	8,1e-33	-0,66
	Большеберцовая артерия	2,0e-30	-0,62
	Щитовидная железа	7,9e-30	-0,56
	Культура клеток фибробластов	3,4e-29	-0,68
	Большеберцовые нервы	3,6e-26	-0,63
	Кровь	1,2e-16	0,42
<i>NPIPBI4P</i>	Кровь	2,8e-9	-0,34
	Жировая ткань	0,0000032	0,29
	Культура клеток фибробластов	0,0000059	-0,28
<i>NQO1</i>	Культура клеток фибробластов	2,9e-8	0,30
	Жировая ткань	1,6e-7	0,31
	Большеберцовые нервы	0,000023	0,25

Примечание: eQTL и sQTL – данные GTExPortal [30].

мРНК трех генов *NOB1*, *NPIPBI4P*, *NQO1* в жировой ткани. Известно, что жировая ткань вырабатывает адипокины, которые не только участвуют в обменных процессах, но и способствуют хроническим воспалительным реакциям в организме. Адипокины и ряд других цитокинов, действуя совместно, в итоге приводят к процессам деградации хрящевой ткани [34]. В исследовании T.N. Boer et al. (2012) было показано, что уровни адипокинов у больных ОА с четвертой рентгенологической стадией были значительно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ) [35].

Стоит отметить, что *NFAT5* также участвует в регуляции воспалительных реакций в организме за счет активации иммунных клеток, особенно Т-клеток и макрофагов [36].

Выявлено, что аллельный вариант А rs6499244 гена *NFAT5* ассоциирован с низким уровнем экспрессии генов *CLEC18A*, *NOB1*, *NPIPBI4P* и альтернативным сплайсингом мРНК гена *NOB1* в скелетных мышцах (см. табл. 2). Известно, что состояние мышечной ткани, в том числе и слабость мышц, вносит существенный вклад в развитие и прогресси-

рование ОА [37, 38]. Слабость мышц может быть обусловлена не только отсутствием или низким уровнем физической нагрузки в мышцах, но и происходящими в них воспалительными процессами [38], в регуляции которых может участвовать и *NFAT5* [36]. В работе S. Muraki et al. (2015) показано, что слабость четырехглавой мышцы бедра ассоциирована с болью при ОА коленного сустава [37]. В систематическом обзоре и метаанализе В.Е. Oiestad et al. (2015) получены данные о том, что слабость мышц коленного сустава связана с повышенным риском развития ОА коленного сустава как у мужчин, так и у женщин [38].

В работе S.J. Rice et al. (2019) представлены данные по ассоциациям локуса rs7359336, который находится в неравновесии по сцеплению с изучаемым нами rs6499244 ( $r^2 = 0,91$ ), с повышенным уровнем метилирования ДНК в гене *WWP2* у больных ОА [39]. Авторами также установлено значительное увеличение экспрессии гена *CLEC18A* в хрящевой ткани у пациентов, перенесших артропластику по поводу ОА ( $p = 0,02$ ).

Известно, что ген *NFAT5* кодирует фактор транскрипции, который регулирует экспрессию генов, участвующих у млекопитающих в осмотическом стрессе, наличие последнего может стать основой для развития патологических процессов в различных типах гиперосмолярных тканей и органов (почки, эпителий кишечника, эпидермис роговицы глаза и кожи, скелетные мышцы)<sup>4</sup> [40, 41]. Имеются данные, свидетельствующие о роли *NFAT5* в формировании врожденного иммунитета путем активации экспрессии генов в макрофагах при лигировании TLR (Toll-like) рецептора [36, 42, 43]. Стоит отметить, что в патогенезе ОА коленного сустава значимая роль отводится иммунным нарушениям и воспалению синовиальной оболочки – синовиту [2, 44, 45], что впоследствии может приводить к «активизации» матриксных металлопротеиназ [46], обладающих выраженными пролиферативными и провоспалительными эффектами. Известно, что *TLR2* и *TLR4* высокоэкспрессируются в макрофагах синовиальной жидкости и отвечают за активацию макрофагов [47]. *NFAT5* также играет важную роль в пролиферации самих синовиоцитов [48]. В воспалительном инфильтрате синовиальной жидкости у пациентов с гонартрозом содержится большое количество мак-

рофагов и Т-лимфоцитов [44]. Согласно литературным данным, в инфильтрате преобладают в основном макрофаги – 65 %, Т-лимфоцитов насчитывается до 22 %, В-лимфоцитов – до 5 % [49].

В доступной литературе имеется ограниченное количество исследований, посвященных изучению вовлеченности локуса rs6499244 гена *NFAT5* (в нашем исследовании ассоциирован с ОА коленного сустава) в развитие заболеваний человека. В каталоге GWAS представлены результаты только двух полногеномных исследований, показавших значимые ассоциации изучаемого локуса с остеоартрозом коленного сустава [50] и возрастом возникновения менархе [51]. Так, в GWAS исследовании I. Tachmazidou et al. (2019), выполненном на выборках из 77 052 больных ОА различных локализаций, в том числе и ОА коленного сустава, и 378 169 индивидов контрольной группы, выявлена ассоциация аллеля А rs6499244 гена *NFAT5* с ОА коленного сустава в европейской популяции [50], что полностью согласуется с полученными нами результатами.

**Выводы.** В результате данного исследования подтверждена ассоциация (реплицирована) GWAS-значимого полиморфного варианта rs6499244 гена *NFAT5* с ОА коленного сустава у населения Центрального Черноземья России. Выявлено, что аллель А rs6499244 *NFAT5* является фактором риска развития ОА коленного сустава IV стадии ( $OR = 1,61–2,07$ ). Полиморфизм rs6499244 гена *NFAT5* обладает выраженными функциональными эффектами (находится в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1, повышает аффинность ДНК к четырем факторам транскрипции, локализован в функционально активных промоторах и энхансерах, связан с экспрессией девяти генов (*CLEC18A*, *COG4*, *EXOSC6*, *NFAT5*, *NOB1*, *NPIP14P*, *NQO1*, *PDXDC2P*, *SMG1P7*) и альтернативным сплайсингом мРНК трех генов (*NOB1*, *NPIP14P*, *NQO1*)) в различных органах и тканях (большеберцовые нервы и артерии, жировая ткань, скелетные мышцы и др.), вовлеченных в патофизиологию заболевания.

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

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

### Список литературы

1. Early osteoarthritis of the knee / H. Madry, E. Kon, V. Condello, G.M. Peretti, M. Steinwachs, R. Seil, M. Berruto, L. Engebretsen [et al.] // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2016. – Vol. 24, № 6. – P. 1753–1762. DOI: 10.1007/s00167-016-4068-3
2. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 9–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21

<sup>4</sup> GeneCards: The Human Gene Database [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.genecards.org/> (дата обращения: 20.05.2022).

3. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt – a national health survey / J.C. Branco, A.M. Rodrigues, N. Gouveia, M. Eusébio, S. Ramiro, P.M. Machado, L.P. da Costa, A.F. Mourão [et al.] // *RMD Open*. – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. e000166. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000166
4. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century / I.J. Wallace, S. Worthington, D.T. Felson, R.D. Jurmain, K.T. Wren, H. Maijanen, R.J. Woods, D.E. Lieberman // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. – 2017. – Vol. 114, № 35. – P. 9332–9336. DOI: 10.1073/pnas.1703856114
5. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. // *Научно-практическая ревматология*. – 2012. – Т. 50, № 3. – С. 10–12. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-702
6. Impact of the distinct diagnostic criteria used in population-based studies on estimation of the prevalence of knee osteoarthritis / M. Comas, M. Sala, R. Roman, X. Castells // *Gac. Sanit.* – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 28–32. DOI: 10.1016/j.gaceta.2009.06.002
7. Bijlsma J.W.J., Berenbaum F., Lafeber F.P.J.G. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377, № 9783. – P. 2115–2126. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2
8. Prevalence of radiographic and symptomatic osteoarthritis in an urban United States community: the Framingham osteoarthritis study / C. Kim, K.D. Linsenmeyer, S.C. Vlad, A. Guermazi, M.M. Clancy, J. Niu, D.T. Felson // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66, № 11. – P. 3013–3017. DOI: 10.1002/art.38795
9. Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chinese population in Beijing and whites in the United States: The Beijing Osteoarthritis Study / Y. Zhang, L. Xu, M.C. Nevitt, P. Aliabadi, W. Yu, M. Qin, L.-Y. Lui, D.T. Felson // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44, № 9. – P. 2065–2071. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2065::AID-ART356>3.0.CO;2-Z
10. Prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and its relationship to self-reported pain / L.T. Ho-Pham, T.Q. Lai, L.D. Mai, M.C. Doan, H.N. Pham, T.V. Nguyen // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e94563. DOI: 10.1371/journal.pone.0094563
11. Nguyen T.V. Osteoarthritis in southeast Asia [Электронный ресурс] // *Int. J. Clin. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. 405–408. – URL: <https://www.openaccessjournals.com/articles/osteoarthritis-in-southeast-asia.pdf> (дата обращения: 20.05.2022).
12. Lee S., Kim S.-J. Prevalence of knee osteoarthritis, risk factors, and quality of life: The Fifth Korean National Health And Nutrition Examination Survey // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 20, № 7. – P. 809–817. DOI: 10.1111/1756-185X.12795
13. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространённость ревматических заболеваний в России // *Альманах клинической медицины*. – 2018. – Т. 46, № 1. – С. 32–39. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
14. Паникар В.И., Щербань Э.А., Павлова И.А. Комплексная гериатрическая оценка остеоартроза коленных суставов в старческом возрасте // *Научные результаты биомедицинских исследований*. – 2019. – Т. 5, № 1. – С. 131–139. DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-10
15. Матвеев Р.П., Брагина С.В. Остеоартроз коленного сустава: проблемы и социальная значимость // *Экология человека*. – 2012. – Т. 19, № 9. – С. 53–62. DOI: 10.33396/1728-0869-2012-9-53-62
16. Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Полногеномные исследования остеоартроза коленного сустава: обзор литературы // *Травматология и ортопедия России*. – 2021. – Т. 27, № 4. – С. 131–144. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-1580
17. Zengini E., Finan C., Wilkinson J.M. The Genetic Epidemiological Landscape of Hip and Knee Osteoarthritis: Where Are We Now and Where Are We Going? // *J. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 43, № 2. – P. 260–266. DOI: 10.3899/jrheum.150710
18. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel variants associated with osteoarthritis of the hip / E. Evangelou, H.J. Kerkhof, U. Styrkarsdottir, E.E. Ntzani, S.D. Bos, T. Esko, D.S. Evans, S. Metrustry [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 12. – P. 2130–2136. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203114
19. Large replication study and meta-analyses of DVWA as an osteoarthritis susceptibility locus in European and Asian populations / I. Meulenbelt, K. Chapman, R. Dieguez-Gonzalez, D. Shi, A. Tsezou, J. Dai, K.N. Malizos, M. Kloppenburg [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18, № 8. – P. 1518–1523. DOI: 10.1093/hmg/ddp053
20. Association of single-nucleotide polymorphisms in HLA class II/III region with knee osteoarthritis / D. Shi, Q. Zheng, D. Chen, L. Zhu, A. Qin, J. Fan, J. Liao, Z. Xu [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2010. – Vol. 18, № 11. – P. 1454–1457. DOI: 10.1016/j.joca.2010.07.009
21. A large-scale replication study for the association of rs17039192 in HIF-2 $\alpha$  with knee osteoarthritis / M. Nakajima, D. Shi, J. Dai, A. Tsezou, M. Zheng, P.E. Norman, C.-H. Chou, M.T.M. Lee [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2012. – Vol. 30, № 8. – P. 1244–1248. DOI: 10.1002/jor.22063
22. Large scale replication study of the association between HLA class II/BTNL2 variants and osteoarthritis of the knee in European-descent populations / A.M. Valdes, U. Styrkarsdottir, M. Doherty, D.L. Morris, M. Mangino, A. Tamm, S.A. Doherty, K. Kisaand [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 8. – P. e23371. DOI: 10.1371/journal.pone.0023371
23. FTO variant is not associated with osteoarthritis in the Chinese Han population: replication study for a genome-wide association study identified risk loci / J. Dai, P. Ying, D. Shi, H. Hou, Y. Sun, Z. Xu, D. Chen, G. Zhang [et al.] // *J. Orthop. Surg. Res.* – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 65. DOI: 10.1186/s13018-018-0769-2
24. Evaluation of Relationship Between Common Variants in FGF18 Gene and Knee Osteoarthritis Susceptibility / T. Zhao, J. Zhao, C. Ma, J. Wei, B. Wei, J. Liu // *Arch. Med. Res.* – 2020. – Vol. 51, № 1. – P. 76–81. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.12.007
25. A novel variant near LSP1P3 is associated with knee osteoarthritis in the Chinese population / Y. Li, F. Liu, X. Xu, H. Zhang, M. Lu, W. Gao, L. Yin, Z. Yin // *Clin. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39, № 8. – P. 2393–2398. DOI: 10.1007/s10067-020-04995-8
26. Шаповалова Д.А., Тюрин А.В., Хусаинова Р.И. Изучение локусов, ассоциированных с остеоартритом, по результатам полногеномных исследований (GWAS) у женщин из Республики Башкортостан // *Терапия*. – 2019. – Т. 5, № 7 (33). – С. 91–96. DOI: 10.18565/therapy.2019.7.91-96
27. Altman R.D. Criteria for classification of clinical osteoarthritis // *J. Rheumatol. Suppl.* – 1991. – Vol. 27. – P. 10–12.

28. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteo-arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 1957. – Vol. 16, № 4. – P. 494–502. DOI: 10.1136/ard.16.4.494
29. Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease // *Nucleic Acids Res.* – 2016. – Vol. 44, № D1. – P. D877–D881. DOI: 10.1093/nar/gkv1340
30. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues // *Science.* – 2020. – Vol. 369, № 6509. – P. 1318–1330. DOI: 10.1126/science.aaz1776
31. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses / S. Purcell, B. Neale, K. Todd-Brown, L. Thomas, M.A.R. Ferreira, D. Bender, J. Maller, P. Sklar [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 559–575. DOI: 10.1086/519795
32. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use / R. Che, J.R. Jack, A.A. Motsinger-Reif, C.C. Brown // *BioData Min.* – 2014. – Vol. 7. – P. 9. DOI: 10.1186/1756-0381-7-9
33. Полоников А.В., Клёсова Е.Ю., Азарова Ю.Э. Биоинформатические инструменты и интернет-ресурсы для оценки регуляторного потенциала полиморфных локусов, установленных полногеномными ассоциативными исследованиями мультифакториальных заболеваний (обзор) // *Научные результаты биомедицинских исследований.* – 2021. – Т. 7, № 1. – С. 15–31. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2
34. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и ожирение // *Научно-практическая ревматология.* – 2015. – Т. 53, № 5. – С. 542–552. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-542-552
35. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage / T.N. de Boer, W.E. van Spil, A.M. Huisman, A.A. Polak, J.W.J. Bijlsma, F.P.J.G. Lafeber, S.C. Mastbergen // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2012. – Vol. 20, № 8. – P. 846–853. DOI: 10.1016/j.joca.2012.05.002
36. Lee N., Kim D., Kim W.-U. Role of NFAT5 in the Immune System and Pathogenesis of Autoimmune Diseases // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 270. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00270
37. Quadriceps muscle strength, radiographic knee osteoarthritis and knee pain: the ROAD study / S. Muraki, T. Akune, M. Teraguchi, R. Kagotani, Y. Asai, M. Yoshida, F. Tokimura, S. Tanaka [et al.] // *BMC Musculoskelet. Dis.* – 2015. – Vol. 16. – P. 305. DOI: 10.1186/s12891-015-0737-5
38. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis / B.E. Oiestad, C.B. Juhl, I. Eitzen, J.B. Thorlund // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2015. – Vol. 23, № 2. – P. 171–177. DOI: 10.1016/j.joca.2014.10.008
39. Discovery and analysis of methylation quantitative trait loci (mQTLs) mapping to novel osteoarthritis genetic risk signals / S.J. Rice, K. Cheung, L.N. Reynard, J. Loughlin // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2019. – Vol. 27, № 10. – P. 1545–1556. DOI: 10.1016/j.joca.2019.05.017
40. Potential Role of Gene Regulator NFAT5 in the Pathogenesis of Diabetes Mellitus / L. Cen, F. Xing, L. Xu, Y. Cao // *J. Diabetes Res.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 6927429. DOI: 10.1155/2020/6927429
41. NFAT5, a constitutively nuclear NFAT protein that does not cooperate with Fos and Jun / C. Lopez-Rodríguez, J. Aramburu, A.S. Rakeman, A. Rao // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96, № 13. – P. 7214–7219. DOI: 10.1073/pnas.96.13.7214
42. Gene expression induced by Toll-like receptors in macrophages requires the transcription factor NFAT5 / M. Buxadé, G. Lunazzi, J. Minguión, S. Iborra, R. Berga-Bolaños, M. Del Val, J. Aramburu, C. Lopez-Rodríguez // *J. Exp. Med.* – 2012. – Vol. 209, № 2. – P. 379–393. DOI: 10.1084/jem.20111569
43. The xanthine oxidase-NFAT5 pathway regulates macrophage activation and TLR-induced inflammatory arthritis / N.-H. Kim, S. Choi, E.-J. Han, B.-K. Hong, S.-Y. Choi, H. Moo Kwon, S.-Y. Hwang, C.-S. Cho, W.-U. Kim // *Eur. J. Immunol.* – 2014. – Vol. 44, № 9. – P. 2721–2736. DOI: 10.1002/eji.201343669
44. Ширинский В.С., Казыгашева Е.В., Ширинский И.В. Воспаление и иммунитет: роль в патогенезе остеоартрита // *Медицинская иммунология.* – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 39–48. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-39-48
45. Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы) // *Гений ортопедии.* – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 112–120. DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120
46. Рогова Л.Н., Липов Д.С. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе остеоартроза // *Волгоградский научно-медицинский журнал.* – 2018. – № 1. – С. 12–16.
47. Huang Q.-Q., Pope R.M. The role of toll-like receptors in rheumatoid arthritis // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2009. – Vol. 11, № 5. – P. 357–364. DOI: 10.1007/s11926-009-0051-z
48. NFAT5 is a critical regulator of inflammatory arthritis / H.-J. Yoon, S. You, S.-A. Yoo, N.-H. Kim, H. Moo Kwon, C.-H. Yoon, C.-S. Cho, D. Hwang, W.-U. Kim // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 63, № 7. – P. 1843–1852. DOI: 10.1002/art.30229
49. A histomorphometric analysis of synovial biopsies from individuals with Gulf War Veterans Illness and joint pain compared to normal and osteoarthritis synovium / F. Pessler, L.X. Chen, L. Dai, C. Gomez-Vaquero, C. Diaz-Torne, M.E. Paessler, C. Scanzello, N. Cakir [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 27, № 9. – P. 1127–1134. DOI: 10.1007/s10067-008-0878-0
50. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data / I. Tachmazidou, K. Hatzikotoulas, L. Southam, J. Esparza-Gordillo, V. Haberland, J. Zheng, T. Johnson, M. Koprulu [et al.] // *Nat. Genet.* – 2019. – Vol. 51, № 2. – P. 230–236. DOI: 10.1038/s41588-018-0327-1
51. Detection and interpretation of shared genetic influences on 42 human traits / J.K. Pickrell, T. Berisa, J.Z. Liu, L. Séguérel, J.Y. Tung, D.A. Hinds // *Nat. Genet.* – 2016. – Vol. 48, № 7. – P. 709–717. DOI: 10.1038/ng.3570

*Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Полиморфизм гена NFAT5 как фактор риска развития остеоартроза коленного сустава // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 137–147. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.13*



## Research article

***NFAT5* GENE POLYMORPHISM AS A RISK FACTOR OF KNEE OSTEOARTHRITIS****V.B. Novakov<sup>1,2</sup>, O.N. Novakova<sup>1</sup>, M.I. Churnosov<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Belgorod National Research University, 85 Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russian Federation<sup>2</sup>City Hospital No. 2, 46 Gubkina Str., Belgorod, 308036, Russian Federation

*Knee osteoarthritis (OA) is a multifactorial disease with genetic factors playing an important part in its development. Our research goal was to examine associations between polymorphic variants rs1060105 and rs56116847 of SBNO1 gene, rs6499244 of NFAT5 gene and rs34195470 of WWP2 gene and developing stage 4 knee osteoarthritis in people living in the Central Chernozem Region in Russia.*

*Genotyping of polymorphic loci of candidate genes was accomplished in 95 patients with stage 4 knee osteoarthritis and 500 people without the disease who were included into the reference group. We estimated associations between polymorphic loci of candidate genes and knee OA by using logistic linear regression within the allele, additive, recessive and dominant genetic models with gPLINK software.*

*As a result, we replicated an association between a GWAS-significant rs6499244 polymorphism of NFAT5 gene and knee OA in people living in the Central Chernozem Region in Russia. An allele variant A of rs6499244 of NFAT5 gene was established to be "a risk factor" regarding stage 4 knee OA within the additive ( $OR = 1.61$ ,  $p_{perm} = 0.02$ ) and recessive ( $OR = 2.07$ ,  $p_{perm} = 0.02$ ) genetic models. The rs6499244 locus of NFAT5 gene is located in an area of DNase I hypersensitivity; it increases DNA affinity to four transcription factors (CDP\_6, RFX5\_known1, RORalpha1\_2, TCF4\_known1); it is localized in functionally active promoters and enhancers; it is associated with expression of nine genes (CLEC18A, COG4, EXOSC6, NFAT5, NOB1, NPIPBI4P, NQO1, PDXDC2P, SMGIP7) and alternative mRNA splicing of three genes (NOB1, NPIPBI4P, NQO1) in various organs and tissues in the body including those that are pathogenetically significant for OA (fat tissue, tibial nerves and arteries, and skeletal muscles).*

**Keywords:** knee osteoarthritis, *NFAT5* gene, polymorphic locus, associations, candidate genes, risk factor, nuclear factor of activated T cells 5, evaluation of functional effects produced by polymorphism.

**References**

1. Madry H., Kon E., Condello V., Peretti G.M., Steinwachs M., Seil R., Berruto M., Engebretsen L. [et al.]. Early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 2016, vol. 24, no. 6, pp. 1753–1762. DOI: 10.1007/s00167-016-4068-3
2. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya*, 2019, vol. 13, no. 2, pp. 9–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 (in Russian).
3. Branco J.C., Rodrigues A.M., Gouveia N., Eusébio M., Ramiro S., Machado P.M., da Costa L.P., Mourão A.F. [et al.]. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt – a national health survey. *RMD Open*, 2016, vol. 2, no. 1, pp. e000166. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000166
4. Wallace I.J., Worthington S., Felson D.T., Jurmain R.D., Wren K.T., Maijanen H., Woods R.J., Lieberman D.E. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2017, vol. 114, no. 35, pp. 9332–9336. DOI: 10.1073/pnas.1703856114
5. Balabanova R.M., Erdes S.F. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2012, vol. 50, no. 3, pp. 10–12. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-702 (in Russian).
6. Comas M., Sala M., Roman R., Castells X. Impact of the distinct diagnostic criteria used in population-based studies on estimation of the prevalence of knee osteoarthritis. *Gac. Sanit.*, 2010, vol. 24, no. 1, pp. 28–32. DOI: 10.1016/j.gaceta.2009.06.002 (in Spanish).

© Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I., 2022

**Vitaliy B. Novakov** – postgraduate medical student, traumatologist-orthopedist (e-mail: v.novakov@bk.ru; tel.: +7 (472) 255-85-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5337-2156>).

**Olga N. Novakova** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor (e-mail: litovkina@bsu.edu.ru; tel.: +7 (472) 230-13-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2700-1284>).

**Mikhail I. Churnosov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines (e-mail: churnosov@bsu.edu.ru; tel.: +7 (472) 230-13-83; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>).

7. Bijlsma J.W.J., Berenbaum F., Lefeber F.P.J.G. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011, vol. 377, no. 9783, pp. 2115–2126. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2
8. Kim C., Linsenmeyer K.D., Vlad S.C., Guermazi A., Clancy M.M., Niu J., Felson D.T. Prevalence of radiographic and symptomatic osteoarthritis in an urban United States community: the Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, vol. 66, no. 11, pp. 3013–3017. DOI: 10.1002/art.38795
9. Zhang Y., Xu L., Nevitt M.C., Aliabadi P., Yu W., Qin M., Lui L.-Y., Felson D.T. Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chinese population in Beijing and whites in the United States: The Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.*, 2011, vol. 44, no. 9, pp. 2065–2071. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2065::AID-ART356>3.0.CO;2-Z
10. Ho-Pham L.T., Lai T.Q., Mai L.D., Doan M.C., Pham H.N., Nguyen T.V. Prevalence of radiographic osteoarthritis of the knee and its relationship to self-reported pain. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 4, pp. e94563. DOI: 10.1371/journal.pone.0094563
11. Nguyen T.V. Osteoarthritis in southeast Asia. *Int. J. Clin. Rheumatol.*, 2014, vol. 9, no. 5, pp. 405–408. Available at: <https://www.openaccessjournals.com/articles/osteoarthritis-in-southeast-asia.pdf> (May 20, 2022).
12. Lee S., Kim S.-J. Prevalence of knee osteoarthritis, risk factors, and quality of life: The Fifth Korean National Health And Nutrition Examination Survey. *Int. J. Rheum. Dis.*, 2017, vol. 20, no. 7, pp. 809–817. DOI: 10.1111/1756-185X.12795
13. Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 2018, vol. 46, no. 1, pp. 32–39. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 (in Russian).
14. Panikar V.I., Shcherban E.A., Pavlova I.A. Complex geriatric assessment of osteoarthritis of knee joints in the senior age. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy*, 2019, vol. 5, no. 1, pp. 131–139. DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-10 (in Russian).
15. Matveev R.P., Bragina S.V. Knee joint osteoarthritis: problems and social significance. *Ekologiya cheloveka*, 2012, vol. 19, no. 9, pp. 53–62. DOI: 10.33396/1728-0869-2012-9-53-62 (in Russian).
16. Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. Genome-wide studies of knee osteoarthritis: Review. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 2021, vol. 27, no. 4, pp. 131–144. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-1580 (in Russian).
17. Zengini E., Finan C., Wilkinson J.M. The Genetic Epidemiological Landscape of Hip and Knee Osteoarthritis: Where Are We Now and Where Are We Going? *J. Rheumatol.*, 2016, vol. 43, no. 2, pp. 260–266. DOI: 10.3899/jrheum.150710
18. Evangelou E., Kerkhof H.J., Styrkarsdottir U., Ntzani E.E., Bos S.D., Esko T., Evans D.S., Metrustry S. [et al.]. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel variants associated with osteoarthritis of the hip. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, vol. 73, no. 12, pp. 2130–2136. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203114
19. Meulenbelt I., Chapman K., Dieguez-Gonzalez R., Shi D., Tsezou A., Dai J., Malizos K.N., Kloppenburg M. [et al.]. Large replication study and meta-analyses of DVWA as an osteoarthritis susceptibility locus in European and Asian populations. *Hum. Mol. Genet.*, 2009, vol. 18, no. 8, pp. 1518–1523. DOI: 10.1093/hmg/ddp053
20. Shi D., Zheng Q., Chen D., Zhu L., Qin A., Fan J., Liao J., Xu Z. [et al.]. Association of single-nucleotide polymorphisms in HLA class II/III region with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, vol. 18, no. 11, pp. 1454–1457. DOI: 10.1016/j.joca.2010.07.009
21. Nakajima M., Shi D., Dai J., Tsezou A., Zheng M., Norman P.E., Chou C.-H., Lee M.T.M. [et al.]. A large-scale replication study for the association of rs17039192 in HIF-2 $\alpha$  with knee osteoarthritis. *J. Orthop. Res.*, 2012, vol. 30, no. 8, pp. 1244–1248. DOI: 10.1002/jor.22063
22. Valdes A.M., Styrkarsdottir U., Doherty M., Morris D.L., Mangino M., Tamm A., Doherty S.A., Kisand K. [et al.]. Large scale replication study of the association between HLA class II/III variants and osteoarthritis of the knee in European-descent populations. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 8, pp. e23371. DOI: 10.1371/journal.pone.0023371
23. Dai J., Ying P., Shi D., Hou H., Sun Y., Xu Z., Chen D., Zhang G. [et al.]. FTO variant is not associated with osteoarthritis in the Chinese Han population: replication study for a genome-wide association study identified risk loci. *J. Orthop. Surg. Res.*, 2018, vol. 13, no. 1, pp. 65. DOI: 10.1186/s13018-018-0769-2
24. Zhao T., Zhao J., Ma C., Wei J., Wei B., Liu J. Evaluation of Relationship Between Common Variants in FGF18 Gene and Knee Osteoarthritis Susceptibility. *Arch. Med. Res.*, 2020, vol. 51, no. 1, pp. 76–81. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.12.007
25. Li Y., Liu F., Xu X., Zhang H., Lu M., Gao W., Yin L., Yin Z. A novel variant near LSP1P3 is associated with knee osteoarthritis in the Chinese population. *Clin. Rheumatol.*, 2020, vol. 39, no. 8, pp. 2393–2398. DOI: 10.1007/s10067-020-04995-8
26. Shapovalova D.A., Tyurin A.V., Khusainova R.I. Study of locuses associated with osteoarthritis on the basis of the results of full genomic investigations (GWAS) among women from Bashkortostan. *Terapiya*, 2019, vol. 5, no. 7 (33), pp. 91–96. DOI: 10.18565/therapy.2019.7.91-96 (in Russian).
27. Altman R.D. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J. Rheumatol. Suppl.*, 1991, vol. 27, pp. 10–12.
28. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1957, vol. 16, no. 4, pp. 494–502. DOI: 10.1136/ard.16.4.494
29. Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res.*, 2016, vol. 44, no. D1, pp. D877–D881. DOI: 10.1093/nar/gkv1340
30. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*, 2020, vol. 369, no. 6509, pp. 1318–1330. DOI: 10.1126/science.aaz1776
31. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M.A.R., Bender D., Maller J., Sklar P. [et al.]. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007, vol. 81, no. 3, pp. 559–575. DOI: 10.1086/519795
32. Che R., Jack J.R., Motsinger-Reif A.A., Brown C.C. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Min.*, 2014, vol. 7, pp. 9. DOI: 10.1186/1756-0381-7-9
33. Polonikov A.V., Klyosova E.Yu., Azarova I.E. Bioinformatic tools and internet resources for functional annotation of polymorphic loci detected by genome wide association studies of multifactorial diseases (review). *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy*, 2021, vol. 7, no. 1, pp. 15–31. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2 (in Russian).

34. Strebkova E.A., Alekseeva L.I. Osteoarthritis and obesity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2015, vol. 53, no. 5, pp. 542–552. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-542-552 (in Russian).
35. De Boer T.N., van Spil W.E., Huisman A.M., Polak A.A., Bijlsma J.W.J., Lafeber F.P.J.G., Mastbergen S.C. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, vol. 20, no. 8, pp. 846–853. DOI: 10.1016/j.joca.2012.05.002
36. Lee N., Kim D., Kim W.-U. Role of NFAT5 in the Immune System and Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10, pp. 270. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00270
37. Muraki S., Akune T., Teraguchi M., Kagotani R., Asai Y., Yoshida M., Tokimura F., Tanaka S. [et al.]. Quadriceps muscle strength, radiographic knee osteoarthritis and knee pain: the ROAD study. *BMC Musculoskelet. Dis.*, 2015, vol. 16, pp. 305. DOI: 10.1186/s12891-015-0737-5
38. Oiestad B.E., Juhl C.B., Eitzen I., Thorlund J.B. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, vol. 23, no. 2, pp. 171–177. DOI: 10.1016/j.joca.2014.10.008
39. Rice S.J., Cheung K., Reynard L.N., Loughlin J. Discovery and analysis of methylation quantitative trait loci (mQTLs) mapping to novel osteoarthritis genetic risk signals. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, vol. 27, no. 10, pp. 1545–1556. DOI: 10.1016/j.joca.2019.05.017
40. Cen L., Xing F., Xu L., Cao Y. Potential Role of Gene Regulator NFAT5 in the Pathogenesis of Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Res.*, 2020, vol. 2020, pp. 6927429. DOI: 10.1155/2020/6927429
41. Lopez-Rodríguez C., Aramburu J., Rakeman A.S., Rao A. NFAT5, a constitutively nuclear NFAT protein that does not cooperate with Fos and Jun. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1999, vol. 96, no. 13, pp. 7214–7219. DOI: 10.1073/pnas.96.13.7214
42. Buxadé M., Lunazzi G., Minguillón J., Iborra S., Berga-Bolaños R., Del Val M., Aramburu J., Lopez-Rodríguez C. Gene expression induced by Toll-like receptors in macrophages requires the transcription factor NFAT5. *J. Exp. Med.*, 2012, vol. 209, no. 2, pp. 379–393. DOI: 10.1084/jem.20111569
43. Kim N.-H., Choi S., Han E.-J., Hong B.-K., Choi S.-Y., Moo Kwon H., Hwang S.-Y., Cho C.-S., Kim W.-U. The xanthine oxidase-NFAT5 pathway regulates macrophage activation and TLR-induced inflammatory arthritis. *Eur. J. Immunol.*, 2014, vol. 44, no. 9, pp. 2721–2736. DOI: 10.1002/eji.201343669
44. Shirinsky V.S., Kazыgasheva E.V., Shirinsky I.V. Inflammation and immunity: a role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Meditsinskaya immunologiya*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 39–48. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-39-48 (in Russian).
45. Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. Risk factors and molecular entities of the etiopathogenesis of the knee osteoarthritis (literature review). *Genii Ortopedii*, 2021, vol. 27, no. 1, pp. 112–120. DOI: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120 (in Russian).
46. Rogova L.N., Lipov D.S. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of osteoarthritis. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal*, 2018, no. 1, pp. 12–16 (in Russian).
47. Huang Q.-Q., Pope R.M. The role of toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2009, vol. 11, no. 5, pp. 357–364. DOI: 10.1007/s11926-009-0051-z
48. Yoon H.-J., You S., Yoo S.-A., Kim N.-H., Moo Kwon H., Yoon C.-H., Cho C.-S., Hwang D., Kim W.-U. NFAT5 is a critical regulator of inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2011, vol. 63, no. 7, pp. 1843–1852. DOI: 10.1002/art.30229
49. Pessler F., Chen L.X., Dai L., Gomez-Vaquero C., Diaz-Torne C., Paessler M.E., Scanzello C., Cakir N. [et al.]. Schumacher A histomorphometric analysis of synovial biopsies from individuals with Gulf War Veterans Illness and joint pain compared to normal and osteoarthritis synovium. *Clin. Rheumatol.*, 2009, vol. 27, no. 9, pp. 1127–1134. DOI: 10.1007/s10067-008-0878-0
50. Tachmazidou I., Hatzikotoulas K., Southam L., Esparza-Gordillo J., Haberland V., Zheng J., Johnson T., Koprulu M. [et al.]. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data. *Nat. Genet.*, 2019, vol. 51, no. 2, pp. 230–236. DOI: 10.1038/s41588-018-0327-1
51. Pickrell J.K., Berisa T., Liu J.Z., Séguérel L., Tung J.Y., Hinds D.A. Detection and interpretation of shared genetic influences on 42 human traits. *Nat. Genet.*, 2016, vol. 48, no. 7, pp. 709–717. DOI: 10.1038/ng.3570

Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. *NFAT5 gene polymorphism as a risk factor of knee osteoarthritis. Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 137–147. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.13.eng

Получена: 11.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к публикации: 01.12.2022



## ИММУННЫЙ СТАТУС И СПЕКТР ЦИТОКИНОВ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

В.Ф. Садыков<sup>1</sup>, Р.А. Полтавцева<sup>1</sup>, А.В. Чаплыгина<sup>2</sup>, Н.В. Бобкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Россия, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

<sup>2</sup>Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФГБУН «ФИЦ Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН, Россия, 142290, Московская область, г. Пущино, ул. Институтская, 3

Пандемия, вызванная новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 охватила весь мир, однако эффективных способов лечения этой тяжелейшей патологии до сих пор не создано. В настоящее время установлено, что риском тяжелого течения COVID-19 является не столько сам возраст пациента, сколько так называемые возрастные заболевания, в развитии которых прямо или опосредованно задействована ренин-ангиотензиновая система РАС. Вирус SARS-CoV-19 взаимодействует с одним из основных регуляторных элементов этой системы ACE2 и нарушает баланс двух ветвей РАС, что в итоге проявляется в росте уровня ангиотензина II, который через связывание с ангиотензиновым рецептором 1-го типа (AT1R) вызывает целый ряд патологических состояний, включая гипертонию, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, усиливает пролиферацию клеток, апоптоз, гибель эндотелиальных клеток сосудов и т.д., что нашло отражение во многих обзорах российских и зарубежных авторов. Однако другой, менее описанной, но не менее важной, мишенью действия ангиотензина II являются клетки врожденного и адаптивного иммунитета. Последствия этого взаимодействия подробно проанализированы в данном обзоре. При COVID-19 активируются дендритные клетки, увеличивается пролиферация макрофагов и инфильтрация нейтрофилов с дальнейшим включением в этот процесс CD4-лимфоцитов и других клеточных элементов системы адаптивного иммунитета. Гиперактивация иммунной системы сопровождается выбросом большого количества провоспалительных цитокинов, что и может привести к реализации цитокинового шторма. Картину усугубляет тормозное действие самого вируса на синтез сигнальных интерферонов на начальных этапах его интернализации в клетку. Отдельный раздел обзора посвящен проблеме прогнозирования риска развития тяжелого состояния и поиску его предикторов, используя анализ состояния РАС и соотношения клеточных элементов иммунной системы, что чрезвычайно важно для принятия решений об объеме необходимой медицинской помощи и стратегиях последующего лечения.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, цитокиновый профиль, цитокиновый шторм, иммунные клетки, иммунодисрегуляция, фактор прогнозирования, иммунный статус, ренин-ангиотензиновая система (РАС).

РНК-содержащий коронавирус SARS-CoV-2 характеризуется высокой контагиозностью и распространяется как больными, так и асимптомными носителями вируса с позитивным ПЦР-тестом, доля которых составляет от 15 до 25 % [1–3]. Коронавирус благодаря поверхностным S-белкам связывается с ангиотензинпревращающими ферментами 2-го типа (ACE2) на поверхности клеток-мишеней в рай-

оне участка с протеазной активностью и проникает внутрь клетки путем эндоцитоза [4]. Для входа в клетки вирус SARS-CoV-2 также использует трансмембранную сериновую протеазу типа 2 хозяина, выступающую как кофактор активации S-белка, а также расщепляющую ACE2, облегчая слияние вирусных клеток с мембранами. Важно отметить, что рецептор связывания с коронавирусом ACE2

© Садыков В.Ф., Полтавцева Р.А., Чаплыгина А.В., Бобкова Н.В., 2022

**Садыков Валентин Фидальевич** – анестезиолог-реаниматолог (e-mail: valentinsadykov@yandex.ru; тел.: 8 (910) 468-63-98; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3511-5292>).

**Полтавцева Римма Алексеевна** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник (e-mail: rim-pol@mail.ru; тел.: 8 (916) 549-01-68; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8625-9205>).

**Чаплыгина Алина Вадимовна** – младший научный сотрудник лаборатории клеточных механизмов патологии памяти (e-mail: shadowhao@yandex.ru; тел.: 8 (925) 927-63-14; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6351-1997>).

**Бобкова Наталья Викторовна** – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией клеточных механизмов патологии памяти (e-mail: nbobkova@mail.ru; тел.: 8 (903) 184-52-77; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-687X>).



является важным звеном в функционировании ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которой принадлежит центральная роль в поддержании гомеостаза в организме путем регуляции взаимодействия сердечно-сосудистой, дыхательной, системы водно-солевого и углеводного обменов и регуляции кровяного давления [5]. SARS-CoV-2, взаимодействуя с ACE2-рецептором, вносит существенный дисбаланс в функционирование этой жизненно важной системы. При этом необходимо учитывать и тот факт, что вирус, проникая в клетки, не только начинает активно размножаться, но и влияет на ответную реакцию клетки на свое вторжение. К настоящему времени уже опубликовано достаточно много обзоров в России и за рубежом, освещающих эти две стороны действия вируса на организм хозяина, однако практически отсутствует анализ тесной взаимосвязи этих двух систем. Поэтому **целью** данного обзора явился анализ последствий нарушений РАС, вызванных SARS-CoV-2, на состояние элементов врожденного и адаптивного иммунитета, а также оценка возможности прогноза течения заболевания с учетом их изменений.

**Физиология РАС и ее связь с иммунной системой организма.** В норме РАС обеспечивает поддержание гомеостаза путем регуляции взаимодействия сердечно-сосудистой, дыхательной, системы водно-солевого и углеводного обменов и регуляции кровяного давления [5].

Классическая РАС состоит из двух ветвей, первая из которых включает ангиотензин / ренин / ангиотензин I / ангиотензин-конвертирующий фермент (АСЕ) / ангиотензин II (ANG II) и его рецепторы AT1R и AT2R. Взаимодействие ANG II с AT1R сопровождается повышением кровяного давления, констрикцией сосудов, повышением активности ADAM17 [6], что приводит к появлению циркулирующей формы TNF- $\alpha$  с последующей индукцией провоспалительных цитокинов, усилению пролиферации, инфльтрации и апоптозу [5, 7]. В настоящее время уже установлено, что риском тяжелого течения COVID-19 является не столько сам возраст пациента, сколько так называемые возрастные заболевания, в развитии которых прямо или опосредованно задействована активация 1-й ветви и высокий уровень ANG II [8].

Вторая ветвь РАС открыта относительно недавно и включает ACE2/ANG 1–7/рецептор Mas (Mas R) [9]. Ее функция направлена на подавление гиперактивации 1-й ветви. ANG- (1–7) через взаимодействие с Mas-рецептором вызывает торможение NF- $\kappa$ B-сигнального пути и, как следствие, оказывает противовоспалительное и антиапоптотное действие [10], а также активирует врожденный иммунитет. ACE2 является связующим элементом этих двух ветвей РАС и является ключевым ферментом, превращающим ANG II (1–8) – лиганд AT1R в ANG (1–7) с последующей активацией MasR [11]. По-видимому, вирус, вызывая снижение плотности

ACE2-рецепторов, приводит к дисбалансу активности двух ветвей РАС со снижением содержания ANG 1–7 и повышением активности ANG II со всеми вытекающими негативными последствиями, что и лежит в основе более тяжелого течения болезни у людей пожилого возраста с сопутствующими патологиями, для которых характерен исходно сниженный уровень экспрессии рецептора ACE2 [12]. Закономерно, что повышение соотношения уровней ACE/ACE2 является предиктором развития острого респираторного дистресс-синдрома, который можно предотвратить применением ANG 1–7 [13]. Однако широкое внедрение ANG 1–7 в клиническую практику ограничено его быстрым разрушением в организме и, возможно, сложностью его доставки в ткани легких и мозга при внутривенном введении. Недавно появились данные, что MasR может активироваться не только ANG 1–7, но и нейропептидом FF, аламандином, ангиотензинами III и IV, а также ангиопротектином и другими агонистами MasR, разработка которых представляет перспективное направление терапии COVID-19. В настоящее время на разных стадиях клинических испытаний находится более семи соединений, активирующих или усиливающих экспрессию MasR, а также агонистов этого вида рецепторов [14–19]. Из обзора литературы следует, что для лечения COVID-19 и других вирусных инфекций, возбудители которых используют ACE2, для коррекции нарушений РАС предпочтение следует отдавать стойким аналогам ANG 1–7, активирующим MasR.

AT1R локализуется на мембранах многих клеток. Не составляют исключение и клетки, входящие в систему врожденного и адаптивного иммунитета. На рис. 1 и 2 схематически представлены события, разворачивающиеся при COVID-19 на фоне повышенного уровня ангиотензина II.

В системе врожденного иммунитета наблюдается не только активация дендритных клеток, пролиферация макрофагов и инфльтрация нейтрофилов, но и усиление синтеза провоспалительных цитокинов на фоне повышения чувствительности мембранных Toll-like-рецепторов 2, 4, 7-го и 9-го подтипов, ответственных за узнавание микробных и вирусных патогенов. Сходные события происходят и с клетками адаптивной иммунной системы (см. рис. 2). Лимфоциты T4-helpers через выделение многочисленных провоспалительных цитокинов дополнительно активируют элементы этой системы, что происходит на фоне ослабления тормозного влияния со стороны T-регуляторных клеток и снижения количества выделяемого противовоспалительного цитокина 10.

Установлено, что вирус SARS-CoV-2 может проникать в мозг и взаимодействовать с ACE2-рецепторами, локализованными на мембранах астроцитов и микроглии [20], где расположены также и многочисленные рецепторы AT1R и TLRs [21]. На рис. 3 схематично представлены последствия взаимодействия вируса с ACE2 и TLR на фоне повышенного

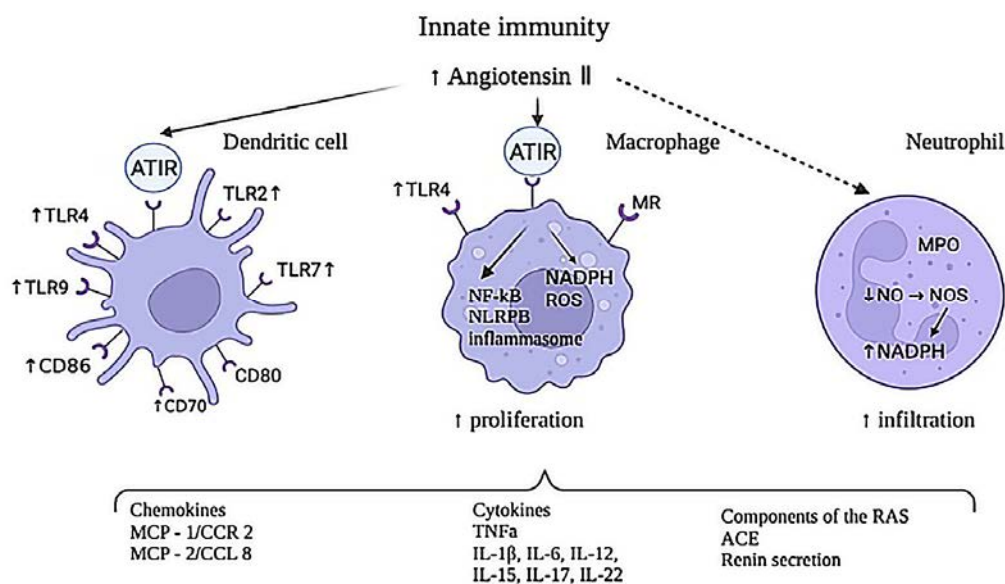


Рис. 1. Схема событий при COVID-19: избыток ангиотензина II действует на клетки врожденного иммунитета через рецепторы ATIR и TLR; повышается активность дендритных клеток, увеличивается пролиферация макрофагов и выработка АФК и NF-κB; нейтрофилы, хоть и не имеют прямого рецептора для взаимодействия, приобретают способность к инфильтрации и увеличивают производство NADPH

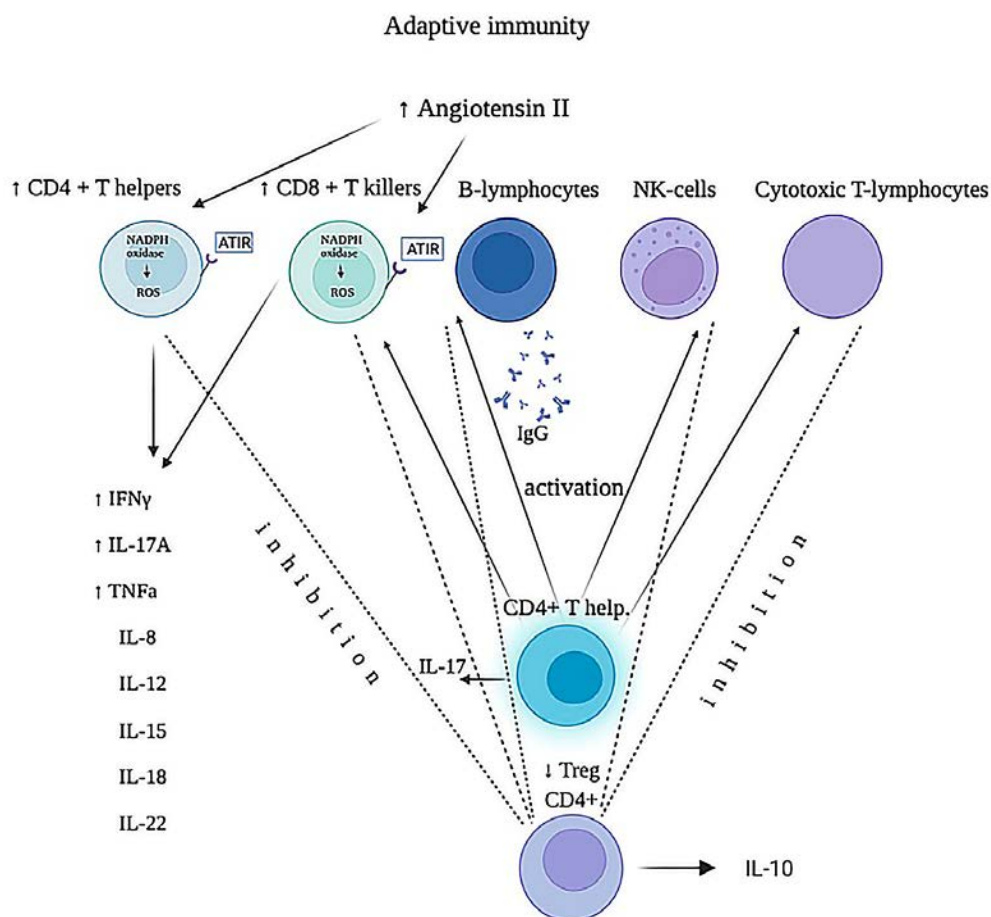


Рис. 2. Схема событий при COVID-19 с клетками адаптивной иммунной системы: избыток ангиотензина II активирует CD4-лимфоциты, которые запускают дальнейший каскад реакций; при этом снижается количество регуляторных Т-клеток, осуществляющих тормозное влияние, в результате чего все клетки становятся гиперактивными, и запускается реакция цитокинового шторма

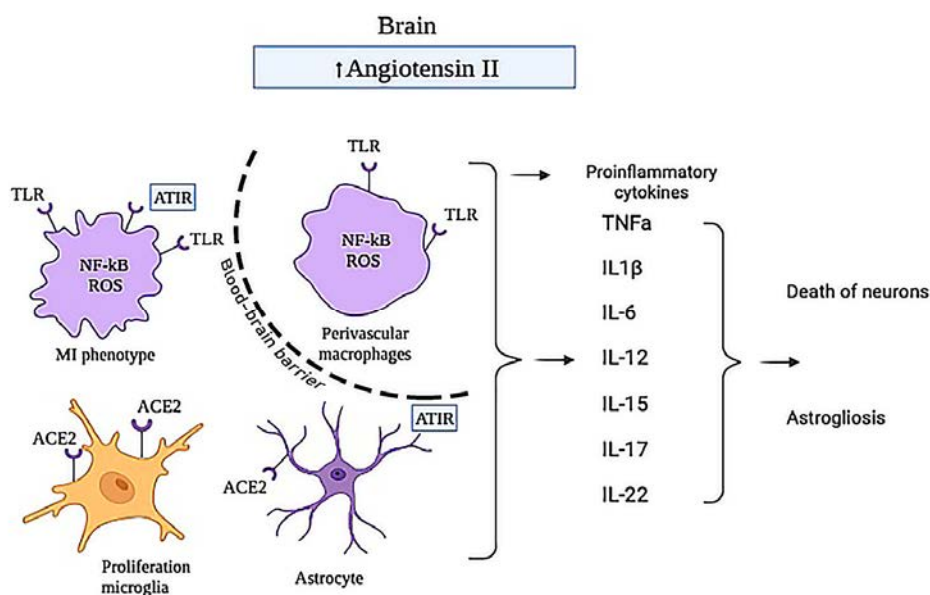


Рис. 3. Схема последствия воздействия вируса COVID-19: накопление ангиотензина II в мозге при блокаде ACE2-рецептора вирусом SARS-CoV-2 действует на рецепторы AT1R и TLR, что приводит к активации провоспалительного пути, выработке активных форм кислорода, синтезу многочисленных провоспалительных цитокинов и гибели нейронов на фоне астроглиоза

уровня ангиотензина II в мозге. Микроглия приобретает провоспалительный фенотип, соответствующий нейровоспалению, увеличивается проницаемость ГЭБ, происходит гибель нейронов и астроглиоз. Макрофаги в сосудистом русле активируются и через выделение активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, что повышает проницаемость ГЭБ и ведет к гибели нейронов, что впоследствии проявляется в виде разнообразных неврологических осложнений после выздоровления.

Важно отметить, что при использовании растворимого внеклеточного sACE 2 в качестве лечебного средства для связывания вируса не наблюдалось значительного улучшения состояния у больных COVID-19, что, возможно, объясняется образованием иммунных комплексов «рекомбинантный sACE2+SARS-CoV-2», вызывающих у пациентов аутоиммунный ответ с образованием антител не только против вируса, но и против частей рецепторов ACE и ACE2 с последующим поражением всех органов и тканей, в которых экспрессируются эти рецепторы, с усугублением тяжести заболевания [22].

**Механизм нарушения ответной реакции иммунной системы на заражение вирусом SARS-COV-2.** На первый взгляд, взаимодействие SARS-CoV-2 мало отличается от такового для других вирусов: вначале связывается с эндосомальными Toll-like-рецепторами 3-го и 7-го типов и цитоплазматическими РНК-рецепторами, затем запускается каскад реакций врожденного иммунитета, происходит активация NF-κB- и IRF-путей, продукция интерферонов, интерлейкина-1 и -6, активируется адаптивный клеточный и, как следствие, гуморальный иммунитет. Однако SARS-CoV-2 запускает воспали-

тельный каскад, не давая организму сформировать иммунный ответ, что сопровождается мощным выбросом провоспалительных цитокинов, усугубляет воспалительную реакцию и приводит к массивному повреждению различных тканей иммунными комплексами.

При более детальном анализе этого вопроса можно видеть, что коронавирус проявляет способность к активации синтеза альфа- и гамма-интерферонов в клетке хозяина, а последние могут взаимодействовать с регуляторным сайтом, расположенным в промотере гена *Ace2*, что приводит к усилению синтеза ACE2, тем самым продлевая возможность дальнейшего распространения вируса в зараженном организме [23]. Поэтому перегрузка активированной вирусом интерфероновой системы стимуляторами иммунитета может привести к обратному эффекту – вызвать «цитокиновый шторм» и необходимость использования супрессоров иммунной системы [24], включая антитела к провоспалительным цитокинам или их рецепторам, таким как IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) или их рецепторам. Предполагаемый механизм, приводящий к развитию «цитокинового шторма», заключается в поэтапном вовлечении ряда внутриклеточных сигнальных путей хозяина. Вошедшая в клетку вирусная РНК узнается эндосомальными РНК-рецепторами хозяина, TLR3 и TLR7, а также цитозольным сенсором РНК, RIG-I/MDA5, что вызывает активацию сигнального каскада NF-κB и IRF3 с транслокацией этих транскрипционных факторов в ядро и стимуляцией экспрессии интерферонов 1-го типа (альфа- и гамма-интерферонов) с последующим их выделением во внеклеточную среду. Интерфероны взаимодействуют с мембранными рецепторами IFNAR и активируют JAK-STAT-систему. Далее

происходит фосфорилирование белков STAT1 и STAT2, которые благодаря комплексообразованию с IRF9 проникают в ядро, где стимулируют ряд генов (ISGs), на промоторе которых расположен элемент ISRE, регулирующий силу ответной реакции. Таким образом, коронавирус грубо вмешивается в формирование защитной реакции на этапе синтеза интерферонов и на этапе фосфорилирования STAT1. Первоначально задержанная стимуляция ISGs затем реализуется в гиперактивации экспрессии провоспалительных цитокинов [24]. Учитывая выраженную гиперреакцию иммунной системы пациентов, зараженных новой инфекцией COVID-19, можно полагать, что особую роль в определении раннего прогноза тяжести течения заболевания играет состояние иммунного статуса пациента.

**Осложнения и предикторы тяжелого течения COVID-19.** Клиническая картина у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 варьируется от легкой до тяжелой, при этом доля последней наряду с числом летальных случаев неуклонно растет по всему миру. В связи с этим возникает острая необходимость в надежных прогностических признаках тяжести течения данного заболевания [25]. На основании анализа обзоров по прогностическим факторам можно сделать вывод о наличии как минимум 49 переменных, представляющих ценную прогностическую информацию о смертности или тяжелом течении заболевания у пациентов с COVID-19. Выявленные переменные включают социально-демографические признаки, анамнестические данные о сопутствующих заболеваниях, результаты физикального осмотра, лабораторные и рентгенологические данные. Выбор наиболее информативных факторов уже на раннем этапе необходим для определения эффективной тактики лечения [26].

Наиболее ранними предикторами ухудшения состояния больных при COVID-19 являются повышенные значения IL-6, IL-10 и С-реактивного белка (CRP), а также снижение количества лимфоцитов [27]. Так, установлено, что при двусторонней пневмонии у 3–4 % пациентов отмечается развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который у 3/4 таких больных сопровождается тромботической коагулопатией, в терминальных стадиях приводящей к тромбозам и «цитокиновому шторму», вызываемому системным выделением провоспалительных цитокинов: интерлейкинов IL-2, IL-6, IL-7, гранулоцит колоние-стимулирующего фактора, C-X-C motif хемокина 10 (CXCL10), хемокина (C-C motif) лиганда 2 (CCL2) и фактора некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ), при этом отмечается лейкопения, свидетельствующая о сниженном клеточном иммунитете [28].

В настоящее время уже не вызывает сомнения существование неразрывной внутренней связи между иммунитетом и секрецией цитокинов, высокие уровни которых на фоне низкого количества субпопуляций лимфоцитов были связаны с повышенным

риском смерти от COVID-19. Была создана модель прогнозирования на основе IL-8 и количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток и NK-клеток, показавшая хорошие результаты в прогнозировании смерти пациентов с COVID-19. При использовании порога 0,075 чувствительность и специфичность модели прогнозирования составляли 90,20 и 90,26 % соответственно. Среди всех переменных нейтрофилы, IL-6, CD3, CD56, CD16<sup>+</sup> клетки и лейкоциты были четырьмя наиболее влиятельными факторами в тяжелых случаях, тогда как в легких случаях первыми пятью переменными были CD, CD56, CD16<sup>+</sup> клетки, PD-1<sup>+</sup> NK-клетки, NK-клетки, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> и перфорин. Вместе с тем нейтрофилы внесли наибольший вклад в эту модель, что согласуется с более сильным воспалительным ответом у тяжелых пациентов с COVID-19. Кроме того, для определения хода развития болезни была продемонстрирована полезность измерения подмножеств NK-клеток на ранней стадии госпитализации [29]. Динамический мониторинг цитокинов и субпопуляций лимфоцитов дает потенциальную ценность для управления процессом болезни. Крупные метаанализы выявили отрицательную корреляцию между падением клеточного иммунитета и увеличением уровня провоспалительных цитокинов для прогнозирования перехода от легкой степени течения заболевания к тяжелой [28], при этом в периферической крови происходит значительное уменьшение лимфоцитов, моноцитов, CD4<sup>+</sup> Т-клеток, CD8<sup>+</sup> Т-клеток, CD3-клеток, клеток CD19 и естественных киллеров (NK), а также увеличение интерлейкина-2 (IL-2), IL-2R, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  и интерферона-гамма (INF- $\gamma$ ) [30]. Увеличение концентрации в крови плазмينا и пламиногена также является биомаркером повышенной восприимчивости к SARS-CoV-2, поскольку протеаза плазмин может разрезать соответствующий сайт S-белка SARS-CoV-2, что повышает его вирулентность [31]. Мощным прогностическим фактором развития тяжелой формы COVID-19 является рост отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и нейтрофилов к CD8<sup>+</sup> Т-клеткам (N8R) [32].

Как уже указывалось, одним из ключевых признаков тяжелого течения заболевания при COVID-19 является патологическая гиперактивация иммунитета, где центральная роль отведена активации нейтрофилов. Протеомное профилирование плазмы поперечных и продольных когорт госпитализированных пациентов с COVID-19 выявило характерные признаки активации нейтрофилов, включая резистин, липокалин-2, фактор роста гепатоцитов, интерлейкин-8 и фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов, которые были самыми сильными предикторами критического течения заболевания. Важным открытием стал факт, что сигнатура активации нейтрофилов была повышена уже в первый день госпитализации у тех пациентов, у которых впоследствии состояние ухудшилось до критического и требовало перевода в отделение интенсивной

терапии. Исследователями было выдвинуто предположение, что высокие уровни G-CSF стимулируют экстренный гранулопоэз для увеличения продукции нейтрофилов, а IL-8 (CXCL8) управляет миграцией нейтрофилов в легкие и, возможно, другие ткани. Там нейтрофилы активируются и высвобождают RETN, LCN2, HGF, MMP8 и другие белки с анти-микробными и другими воспалительными функциями, которые также вызывают значительные побочные повреждения легких, сосудистой сети и других органов [33]. Известно, что NK-клетки и Т-клетки играют жизненно важную роль в противовирусном иммунитете. Исследования больных с COVID-19 показали, что количество и частота CD4<sup>+</sup>Т-клеток, CD8<sup>+</sup>Т-клеток и NK Т-клеток в легких случаях были значительно ниже, чем в легких случаях. Значительно повышенные уровни экспрессии PD-1 и CD244 на CD8<sup>+</sup>Т-клетках указывают на истощение Т-клеток у пациентов с COVID-19 и на снижение экспрессии CD27 на CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитах в тяжелых случаях по сравнению с легким течением заболевания. Поэтому в качестве предиктора риска для выявления «тяжелых» пациентов эффективно использовать характеристики иммунных клеток и цитокинов.

Прогнозирование риска развития тяжелого состояния – чрезвычайно важная задача, поскольку может помочь в принятии решений об объеме необходимой медицинской помощи и стратегиях последующего лечения. Текущие исследования в этом направлении сосредоточены на ряде предикторов среди клинических и лабораторных данных (модели 4C Deterioration и 4C Mortality Score). Однако важно отметить, что ковариация между прогнозами 4C Deterioration и 4C Mortality не различалась по полу или этнической принадлежности, но ослаблялась у молодых возрастных групп [34]. Коллектив зарубежных ученых из Университета штата Аризона, Гарвардского университета и Национального центра биотехнологической информации (США) разработали математическую модель, позволяющую оценивать вероятность развития цитокинового шторма при COVID-19 в зависимости от интенсивности стимуляции выработки цитокинов иммунными клетками с использованием многочисленных параметров. К сожалению, о возможности развития острого респираторного дистресс-синдрома в ряде мест судят по более простым параметрам, таким как появление высокой температуры, уровню С-белка, снижению числа лимфоцитов, прогрессированию поражения легких, снижению сатурации. Данные исследований показывают, что в процессе оценки тяжести состояния и прогнозирования летального исхода должно учитываться влияние иммуногенетики пациента, а именно гендерных иммуногенетических различий. Так, в настоящее время уже доказано участие локуса АВ0, генов HLA, регулирующих экспрессию последова-

тельств ДНК, кодирующих цитокины и хемокины [35]. Также было установлено, что пожилые люди мужского пола являются группой повышенного риска тяжелого течения заболевания, развития пневмонии с респираторным дистресс-синдромом и смерти. Возраст является ключевым фактором заболеваемости и смертности от COVID-19, поэтому понимание связанных с возрастом иммунных характеристик пациентов и состояния обеих ветвей PAC с анализом соотношения ACE/ACE2 важно для определения профилактических и терапевтических стратегий. Так, на основании исследования был выявлен ведущий характерный возрастной иммунный признак, связанный с тяжестью заболевания, а именно определены циркулирующие факторы – CXCL8, IL-10, IL-15, IL-27 и TNF-α – положительно коррелирующие с пожилым возрастом, более длительной госпитализацией и более тяжелой формой заболевания [36].

**Выводы.** Анализ многочисленных публикаций, посвященных различным нарушениям в функционировании PAC и иммунной системы при COVID-19, позволил прийти к заключению о существовании тесной взаимосвязи между этими системами. Связующим элементом является рецептор ACE2, играющий основную роль в интернализации вируса в клетку. Повышение уровня ангиотензина II в результате блокады ACE2-рецептора и взаимодействие с AT1R-рецепторами, локализованными на ряде клеточных элементов врожденного и приобретенного иммунитета, приводит к гиперактивации последних, что сопровождается синтезом и мощным выбросом во внеклеточное пространство большого количества разнообразных провоспалительных хемо- и цитокинов, что представляет угрозу развития цитокинового шторма. По-видимому, особенностью SARS-CoV-2 является его способность запускать воспалительный каскад до формирования защитного иммунного ответа из-за задержки синтеза интерферонов. Анализ литературы по предикторам тяжелого течения болезни позволил прийти к однозначному выводу, что величина соотношения уровней ACE/ACE2 и иммунный статус больного даже на начальных стадиях заболевания позволяют оценить риск тяжелого течения. Самое пристальное внимание следует уделять изменению состояния нейтрофилов. Таким образом, анализ представленных в обзоре материалов имеет значение не только для фундаментальной медицины, но и содержит данные для практической оценки прогноза течения заболевания и выбора оптимальной тактики лечения.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (Проект № 18-15-00392).

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

## Список литературы

1. The interacting physiology of COVID-19 and the renin-angiotensin-aldosterone system: Key agents for treatment / E.R. Lumbers, R. Head, G.R. Smith, S.J. Delforce, B. Jarrott, J.H. Martin, K.G. Pringle // *Pharmacol. Res. Perspect.* – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. e00917. DOI: 10.1002/prp2.917
2. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А.Я. Фисун, Д.В. Черкашин, В.В. Тыренко, К.В. Жданов, К.В. Козлов // *Артериальная гипертензия.* – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 248–262. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262
3. Qiu J. Covert coronavirus infections could be seeding new outbreaks // *Nature.* – 2020. DOI: 10.1038/D41586-020-00822-X
4. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X.-L. Yang, X.-G. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang, H.-R. Si, Y. Zhu [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 270–273. DOI: 10.1038/S41586-020-2012-7
5. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2 / M. Gheblawi, K. Wang, A. Viveiros, Q. Nguyen, J.-C. Zhong, A.J. Turner, M.K. Raizada, M.B. Grant, G.Y. Oudit // *Circ. Res.* – 2020. – Vol. 126, № 10. – P. 1456–1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
6. Reactive oxygen species and p38 mitogen-activated protein kinase mediate tumor necrosis factor  $\alpha$ -converting enzyme (TACE/ADAM-17) activation in primary human monocytes / A.J. Scott, K.P. O'Dea, D. O'Callaghan, L. Williams, J.O. Dokpesi, L. Tatton, J.M. Handy, P.J. Hogg, M. Takata // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, № 41. – P. 35466–35476. DOI: 10.1074/JBC.M111.277434
7. Chappell M.C. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2016. – Vol. 310, № 2. – P. H137–H152. DOI: 10.1152/AJPHEART.00618.2015
8. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2022. – URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (дата обращения: 01.05.2022).
9. Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas / R.A.S. Santos, A.C. Simoes e Silva, C. Maric, D.M.R. Silva, R.P. Machado, I. de Buhr, S. Heringer-Walther, S.V.B. Pinheiro [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100, № 14. – P. 8258–8263. DOI: 10.1073/PNAS.1432869100
10. Suppressing inflammation by inhibiting the NF- $\kappa$ B pathway contributes to the neuroprotective effect of angiotensin-(1–7) in rats with permanent cerebral ischaemia / T. Jiang, L. Gao, J. Guo, J. Lu, Y. Wang, Y. Zhang // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 167, № 7. – P. 1520–1532. DOI: 10.1111/J.1476-5381.2012.02105.X
11. Santos R.A.S., Ferreira A.J., Simões e Silva A.C. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2–angiotensin(1–7)–Mas axis // *Experimental Physiology.* – 2008. – Vol. 93, № 5. – P. 519–527. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.042002
12. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection / P. Verdecchia, C. Cavallini, A. Spanevello, F. Angeli // *Eur. J. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 76. – P. 14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
13. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1–7) or an angiotensin II receptor antagonist / R.M. Wösten-Van Asperen, R. Lutter, P.A. Specht, G.N. Moll, J.B. van Woensel, C.M. van der Loos, H. van Goor, J. Kamilic [et al.] // *J. Pathol.* – 2011. – Vol. 225, № 4. – P. 618–627. DOI: 10.1002/path.2987
14. Vascular relaxation, antihypertensive effect, and cardioprotection of a novel peptide agonist of the MAS receptor / S.Q. Saverini, M. Beiman, R.Q. Lautner, V. de Paula-Carvalho, K. Allahdadi, D. Caires Pessoa, F. Pereira Costa-Fraga, R.A. Fraga-Silva [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56, № 1. – P. 112–120. DOI: 10.1161/hypertensionaha.110.152942
15. AVE 0991, a nonpeptide mimic of the effects of angiotensin-(1–7) on the endothelium / G. Wiemer, L.W. Dobrucki, F.R. Louka, T. Malinski, H. Heitsch // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 40, № 6. – P. 847–852. DOI: 10.1161/01.HYP.0000037979.53963.8F
16. Angiotensin-converting enzyme 2 activator diminazene aceturate prevents lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibiting MAPK and NF- $\kappa$ B pathways in human retinal pigment epithelium / L. Tao, Y. Qiu, X. Fu, R. Lin, C. Lei, J. Wang, B. Lei // *Journal of Neuroinflammation.* – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 35. DOI: 10.1186/S12974-016-0489-7
17. Liraglutide Enhances the Activity of the ACE-2/Ang(1–7)/Mas Receptor Pathway in Lungs of Male Pups from Food-Restricted Mothers and Prevents the Reduction of SP-A / J. Fandiño, A.A. Vaz, L. Toba, M. Romani-Pérez, L. González-Matías, F. Mallo, Y. Diz-Chaves // *Int. J. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 6920620. DOI: 10.1155/2018/6920620
18. A Novel Angiotensin-(1–7) Glycosylated Mas Receptor Agonist for Treating Vascular Cognitive Impairment and Inflammation-Related Memory Dysfunction / M. Hay, R. Polt, M.L. Heien, T.W. Vanderah, T.M. Largent-Milnes, K. Rodgers, T. Falk, M.J. Bartlett [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2019. – Vol. 369, № 1. – P. 9–25. DOI: 10.1124/JPET.118.254854
19. Within the Brain: The Renin Angiotensin System / L. Jackson, W. Eldahshan, S.C. Fagan, A. Ergul // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 3. – P. 876. DOI: 10.3390/IJMS19030876
20. COVID-19 – A Theory of Autoimmunity Against ACE-2 Explained / P. McMillan, T. Dexheimer, R.R. Neubig, B.D. Uhal // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 582166. DOI: 10.3389/fimmu.2021.582166

21. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in vitro models of the human blood-brain barrier / T.P. Buzhdygan, B.J. DeOre, A. Baldwin-Leclair, H. McGary, R. Razmpour, P.A. Galie, R. Potula, A.M. Andrews, S.H. Ramirez // *bioRxiv: The Preprint Server for Biology*. – 2020. DOI: 10.1101/2020.06.15.150912
22. TLR4 and AT1R mediate blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and autonomic dysfunction in spontaneously hypertensive rats / F.E. Mowry, S.C. Peaden, J.E. Stern, V.C. Biancardi // *Pharmacol. Res.* – 2021. – Vol. 74. – P. 105877. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105877
23. Translating IL-6 biology into effective treatments / E.H. Choy, F. De Benedetti, T. Takeuchi, M. Hashizume, M.R. John, T. Kishimoto // *Nature Reviews. Rheumatology*. – 2020. – Vol. 16, № 6. – P. 335–345. DOI: 10.1038/S41584-020-0419-Z
24. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism / G.I. Rice, D.A. Thomas, P.J. Grant, A.J. Turner, N.M. Hooper // *Biochem. J.* – 2004. – Vol. 383, pt 1. – P. 45–51. DOI: 10.1042/BJ20040634
25. Velavan T.P., Meyer C.G. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 95. – P. 304–307. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.061
26. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review / A. Izcovich, M.A. Ragusa, F. Tortosa, M.A.L. Marzio, C. Agnoletti, A. Bengolea, A. Ceirano, F. Espinosa [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 11. – P. e0241955. DOI: 10.1371/journal.pone.0241955
27. Laboratory Biomarkers Predicting COVID-19 Severity in the Emergency Room / R. Assandri, E. Buscarini, C. Canetta, A. Scartabellati, G. Viganò, A. Montanelli // *Arch. Med. Res.* – 2020. – Vol. 51, № 6. – P. 598–599. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.05.011
28. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / H. Akbari, R. Tabrizi, K.B. Lankarani, H. Aria, S. Vakili, F. Asadian, S. Nooroozi, P. Keshavarz, S. Faramarz // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 258. – P. 118167. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118167
29. Elevated Exhaustion Levels of NK and CD8 + T Cells as Indicators for Progression and Prognosis of COVID-19 Disease / M. Li, W. Guo, Y. Dong, X. Wang, D. Dai, X. Liu, Y. Wu, M. Li [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 580237. DOI: 10.3389/fimmu.2020.580237
30. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients / J. Liu, S. Li, J. Liu, B. Liang, X. Wang, H. Wang, W. Li, Q. Tong [et al.] // *EBioMedicine*. – 2020. – Vol. 55. – P. 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
31. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 50, № 1. – P. 54–67. DOI: 10.1007/S11239-020-02134-3
32. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 / B. Hu, H. Guo, P. Zhou, Z.-L. Shi // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 141–154. DOI: 10.1038/S41579-020-00459-7
33. A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19 / M.L. Meizlish, A.B. Pine, J.D. Bishai, G. Goshua, E.R. Nadelmann, M. Simonov, C.-H. Chang, H. Zhang [et al.] // *Blood Adv.* – 2021. – Vol. 5, № 5. – P. 1164–1177. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003568
34. Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score / S.R. Knight, A. Ho, R. Pius, I. Buchan, G. Carson, T.M. Drake, J. Dunning, C.J. Fairfield [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 370. – P. m3339. DOI: 10.1136/bmj.m333934
35. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility / J. Zhao, Y. Yang, H. Huang, D. Li, D. Gu, X. Lu, Z. Zhang, L. Liu [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. 328–331. DOI: 10.1093/cid/ciaa1150
36. Age-severity matched cytokine profiling reveals specific signatures in COVID-19 patients / R. Angioni, R. Sánchez-Rodríguez, F. Munari, N. Bertoldi, D. Arcidiacono, S. Cavinato, D. Marturano, A. Zaramella [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2020. – Vol. 11, № 11. – P. 957. DOI: 10.1038/S41419-020-03151-Z

*Иммунный статус и спектр цитокинов как прогностические признаки риска тяжелого течения заболевания и эффективности интенсивной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / В.Ф. Садыков, Р.А. Полтавцева, А.В. Чаплыгина, Н.В. Бобкова // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 148–158. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.14*





## IMMUNE STATUS AND CYTOKINE SPECTRUM AS PREDICTORS OF THE RISK OF SEVERE DISEASE AND PERFORMANCE INDICATORS OF INTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

V.F. Sadykov<sup>1</sup>, R.A. Poltavtseva<sup>1</sup>, A.V. Chaplygina<sup>2</sup>, N.V. Bobkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology the name of Academician V.I. Kulakov, 4 Akademika Oparina Str., Moscow, 117997, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences, Institute of Cell Biophysics – a Separate Division of Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences, 3 Institutskaya Str., Pushchino, 142290, Russian Federation

*The pandemic caused by a new strain of the SARS-CoV-2 coronavirus has swept the whole world but effective methods for treating this severe pathology have not yet been created. It has now been established that a risk of a severe course of COVID-19 is not so much a patient's age itself, but so-called age-related diseases; the renin-angiotensin system (RAS) is directly or indirectly involved into their development. The SARS-CoV-19 virus interacts with one of the main regulatory elements of this system, ACE2, and disrupts the balance between the two RAS branches. This ultimately manifests itself in an increase in levels of angiotensin II, which, through binding to the angiotensin type 1 receptor (AT1R), causes a number of pathological conditions, including hypertension, atherosclerosis, and cardiovascular diseases, enhances cell proliferation, apoptosis, death of vascular endothelial cells, etc. This process has been described in many reviews by Russian and foreign authors. However, cells of innate and adaptive immunity are another less well-described but no less important target of angiotensin II. The consequences of this interaction are analyzed in detail in this review. With COVID-19, dendritic cells are activated, macrophage proliferation and neutrophil infiltration increase with further involvement of CD4-lymphocytes and other cellular elements of the adaptive immunity in this process. Hyperactivation of the immune system is accompanied with the release of a large amount of pro-inflammatory cytokines, which can lead to the occurrence of a cytokine storm. The picture is aggravated by the inhibitory effect produced by the virus itself on the synthesis of signaling interferons at initial stages in its internalization into the cell. A separate section in the review addresses the problem how to predict a risk of a developing serious condition and search for its predictors by analyzing the state of the RAS and ratios of key cellular elements in the immune system. This is extremely important for making decisions concerning the amount of necessary medical care and strategies for subsequent treatment.*

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, cytokine profile, cytokine storm, immune cells, immunodysregulation, predicting factor, immune status, renin-angiotensin system (RAS).

### References

1. Lumbers E.R., Head R., Smith G.R., Delforce S.J., Jarrott B., Martin J.H., Pringle K.G. The interacting physiology of COVID-19 and the renin-angiotensin-aldosterone system: Key agents for treatment. *Pharmacol. Res. Perspect.*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. e00917. DOI: 10.1002/prp2.917
2. Fisun A.Ya., Cherkashin D.V., Tyrenko V.V., Zhdanov K.V., Kozlov K.V. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and in the development of strategies for prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). *Arterial'naya gipertenziya*, 2020, vol. 26, no. 3, pp. 248–262. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262 (in Russian).

© Sadykov V.F., Poltavtseva R.A., Chaplygina A.V., Bobkova N.V., 2022

**Valentin F. Sadykov** – anesthesiologist-resuscitator (e-mail: valentinsadykov@yandex.ru; tel.: +7 (910) 468-63-98; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3511-5292>).

**Rimma A. Poltavtseva** – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory for Clinical Immunology (e-mail: rimpol@mail.ru; tel.: +7 (916) 549-01-68; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8625-9205>).

**Alina V. Chaplygina** – Junior Researcher at the Laboratory for Cellular Mechanisms of Memory Pathology (e-mail: shadowhao@yandex.ru; tel.: +7 (925) 927-63-14; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6351-1997>).

**Natalia V. Bobkova** – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory for Cellular Mechanisms of Memory Pathology (e-mail: nbobkova@mail.ru; tel.: +7 (903) 184-52-77; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-687X>).



3. Qiu J. Covert coronavirus infections could be seeding new outbreaks. *Nature*, 2020. DOI: 10.1038/D41586-020-00822-X
4. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y. [et al.]. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, vol. 579, no. 7798, pp. 270–273. DOI: 10.1038/S41586-020-2012-7
5. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.-C., Turner A.J., Raizada M.K., Grant M.B., Oudit G.Y. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ. Res.*, 2020, vol. 126, no. 10, pp. 1456–1474. DOI: 10.1161/circresaha.120.317015
6. Scott A.J., O'Dea K.P., O'Callaghan D., Williams L., Dokpesi J.O., Tatton L., Handy J.M., Hogg P.J., Takata M. Reactive oxygen species and p38 mitogen-activated protein kinase mediate tumor necrosis factor  $\alpha$ -converting enzyme (TACE/ADAM-17) activation in primary human monocytes. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, no. 41, pp. 35466–35476. DOI: 10.1074/jbc.M111.277434
7. Chappell M.C. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2016, vol. 310, no. 2, pp. H137–H152. DOI: 10.1152/ajpheart.00618.2015
8. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. *World Health Organization*, 2022. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (May 1, 2022).
9. Santos R.A.S., Simoes e Silva A.C., Maric C., Silva D.M.R., Machado R.P., de Buhr I., Heringer-Walther S., Pinheiro S.V.B. [et al.]. Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100, no. 14, pp. 8258–8263. DOI: 10.1073/PNAS.1432869100
10. Jiang T., Gao L., Guo J., Lu J., Wang Y., Zhang Y. Suppressing inflammation by inhibiting the NF- $\kappa$ B pathway contributes to the neuroprotective effect of angiotensin-(1–7) in rats with permanent cerebral ischaemia. *Br. J. Pharmacol.*, 2012, vol. 167, no. 7, pp. 1520–1532. DOI: 10.1111/J.1476-5381.2012.02105.X
11. Santos R.A.S., Ferreira A.J., Simões e Silva A.C. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2–angiotensin(1–7)–Mas axis. *Experimental Physiology*, 2008, vol. 93, no. 5, pp. 519–527. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.042002
12. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.*, 2020, vol. 76, pp. 14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
13. Wösten-Van Asperen R.M., Lutter R., Specht P.A., Moll G.N., van Woensel J.B., van der Loos C.M., van Goor H., Kamlic J. [et al.]. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1–7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J. Pathol.*, 2011, vol. 225, no. 4, pp. 618–627. DOI: 10.1002/path.2987
14. Saverini S.Q., Beiman M., Lautner R.Q., de Paula-Carvalho V., Allahdadi K., Caires Pessoa D., Pereira Costa-Fraga F., Fraga-Silva R.A. [et al.]. Vascular relaxation, antihypertensive effect, and cardioprotection of a novel peptide agonist of the MAS receptor. *Hypertension*, 2010, vol. 56, no. 1, pp. 112–120. DOI: 10.1161/hypertensionaha.110.152942
15. Wiemer G., Dobrucki L.W., Louka F.R., Malinski T., Heitsch H. AVE 0991, a nonpeptide mimic of the effects of angiotensin-(1–7) on the endothelium. *Hypertension*, 2002, vol. 40, no. 6, pp. 847–852. DOI: 10.1161/01.hyp.0000037979.53963.8f
16. Tao L., Qiu Y., Fu X., Lin R., Lei C., Wang J., Lei B. Angiotensin-converting enzyme 2 activator diminazene aceturate prevents lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibiting MAPK and NF- $\kappa$ B pathways in human retinal pigment epithelium. *Journal of Neuroinflammation*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 35. DOI: 10.1186/S12974-016-0489-7
17. Fandiño J., Vaz A.A., Toba L., Romani-Pérez M., González-Matías L., Mallo F., Diz-Chaves Y. Liraglutide Enhances the Activity of the ACE-2/Ang(1–7)/Mas Receptor Pathway in Lungs of Male Pups from Food-Restricted Mothers and Prevents the Reduction of SP-A. *Int. J. Endocrinol.*, 2018, vol. 2018, pp. 6920620. DOI: 10.1155/2018/6920620
18. Hay M., Polt R., Heien M.L., Vanderah T.W., Largent-Milnes T.M., Rodgers K., Falk T., Bartlett M.J. [et al.]. A Novel Angiotensin(1–7) Glycosylated Mas Receptor Agonist for Treating Vascular Cognitive Impairment and Inflammation-Related Memory Dysfunction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2019, vol. 369, no. 1, pp. 9–25. DOI: 10.1124/jpet.118.254854
19. Jackson L., Eldahshan W., Fagan S.C., Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, vol. 19, no. 3, pp. 876. DOI: 10.3390/ijms19030876
20. McMillan P., Dexheimer T., Neubig R.R., Uhal B.D. COVID-19 – A Theory of Autoimmunity Against ACE-2 Explained. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, pp. 582166. DOI: 10.3389/fimmu.2021.582166
21. Buzhdygan T.P., DeOre B.J., Baldwin-Leclair A., McGary H., Razmpour R., Galie P.A., Potula R., Andrews A.M., Ramirez S.H. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in vitro models of the human blood-brain barrier. *bioRxiv: The Preprint Server for Biology*, 2020. DOI: 10.1101/2020.06.15.150912
22. Mowry F.E., Peadar S.C., Stern J.E., Biancardi V.C. TLR4 and AT1R mediate blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and autonomic dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol. Res.*, 2021, vol. 74, pp. 105877. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105877
23. Choy E.H., De Benedetti F., Takeuchi T., Hashizume M., John M.R., Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nature Reviews. Rheumatology*, 2020, vol. 16, no. 6, pp. 335–345. DOI: 10.1038/S41584-020-0419-Z
24. Rice G.I., Thomas D.A., Grant P.J., Turner A.J., Hooper N.M. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem. J.*, 2004, vol. 383, pt 1, pp. 45–51. DOI: 10.1042/BJ20040634
25. Velavan T.P., Meyer C.G. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 95, pp. 304–307. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.061
26. Izcovich A., Ragusa M.A., Tortosa F., Marzio M.A.L., Agnoletti C., Bengolea A., Ceirano A., Espinosa F. [et al.]. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 11, pp. e0241955. DOI: 10.1371/journal.pone.0241955
27. Assandri R., Buscarini E., Canetta C., Scartabellati A., Viganò G., Montanelli A. Laboratory Biomarkers Predicting COVID-19 Severity in the Emergency Room. *Arch. Med. Res.*, 2020, vol. 51, no. 6, pp. 598–599. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.05.011

28. Akbari H., Tabrizi R., Lankarani K.B., Aria H., Vakili S., Asadian F., Noroozi S., Keshavarz P., Faramarz S. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Life Sci.*, 2020, vol. 258, pp. 118167. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118167
29. Li M., Guo W., Dong Y., Wang X., Dai D., Liu X., Wu Y., Li M. [et al.]. Elevated Exhaustion Levels of NK and CD8 + T Cells as Indicators for Progression and Prognosis of COVID-19 Disease. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11, pp. 580237. DOI: 10.3389/fimmu.2020.580237
30. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., Li W., Tong Q. [et al.]. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 2020, vol. 55, pp. 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
31. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2020, vol. 50, no. 1, pp. 54–67. DOI: 10.1007/S11239-020-02134-3
32. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2021, vol. 19, no. 3, pp. 141–154. DOI: 10.1038/S41579-020-00459-7
33. Meizlish M.L., Pine A.B., Bishai J.D., Goshua G., Nadelmann E.R., Simonov M., Chang C.-H., Zhang H. [et al.]. A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19. *Blood Adv.*, 2021, vol. 5, no. 5, pp. 1164–1177. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003568
34. Knight S.R., Ho A., Pius R., Buchan I., Carson G., Drake T.M., Dunning J., Fairfield C.J. [et al.]. Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*, 2020, vol. 370, pp. m3339. DOI: 10.1136/bmj.m3339
35. Zhao J., Yang Y., Huang H., Li D., Gu D., Lu X., Zhang Z., Liu L. [et al.]. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 73, no. 2, pp. 328–331. DOI: 10.1093/cid/ciaa1150
36. Angioni R., Sánchez-Rodríguez R., Munari F., Bertoldi N., Arcidiacono D., Cavinato S., Marturano D., Zaramella A. [et al.]. Age-severity matched cytokine profiling reveals specific signatures in COVID-19 patients. *Cell Death Dis.*, 2020, vol. 11, no. 11, pp. 957. DOI: 10.1038/S41419-020-03151-Z

*Sadykov V.F., Poltavtseva R.A., Chaplygina A.V., Bobkova N.V. Immune status and cytokine spectrum as predictors of the risk of severe disease and performance indicators of intensive therapy in patients with coronavirus infection COVID-19. Health Risk Analysis, 2022, no. 4, pp. 148–158. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.14.eng*

Получена: 24.10.2022

Одобрена: 07.12.2022

Принята к публикации: 18.12.2022



Научная статья

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЕ 0D–3D-МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКОВ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

**А.Г. Кучумов<sup>1</sup>, М.Р. Камалтдинов<sup>2</sup>, А.Р. Хайрулин<sup>1</sup>, М.В. Кочергин<sup>1</sup>, М.И. Шмурак<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия, 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29<sup>2</sup>Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

*Аномалии развития сердечно-сосудистой системы являются распространенными врожденными пороками. Применение методов вычислительной гидродинамики и математического моделирования позволяет выполнять количественные прогнозные оценки гемодинамических характеристик в различных условиях.*

*Работа посвящена разработке сопряженной 0D–3D-модели течения крови у новорожденных для прогнозирования рисков осложнений после оперативного лечения. Основы построения 0D-модели системного кровотока заключаются в использовании аналогии между течением крови в сосудах и протеканием тока по электрической цепи. Участок аорты и легочной артерии с шунтом заменяется 3D-моделью с двусторонним взаимодействием «жидкость – твердое тело» (FSI). Участок сосуда с аортальным клапаном рассматривается в отдельной 3D-модели. Трехмерная геометрия создается на основе реальных снимков компьютерной томографии пациента. Алгоритм сопряжения моделей разного уровня основан на соблюдении условий равенства давлений и объемных расходов крови на границе взаимодействия.*

*Разработан алгоритм идентификации персональных параметров из результатов решения оптимизационной задачи. В результате численных экспериментов с различной индивидуальной геометрией аорты и клапана были проанализированы скорости течения крови, пристеночные напряжения, течения, деформации клапана. Наблюдаемые в результатах пристеночные напряжения могут рассматриваться как факторы риска возникновения кальцификации на створках клапана и других заболеваний клапана.*

*В результате численного решения в 3D-системе «аорта – шунт – легочная артерия» были получены пространственные распределения скоростей, давлений, пристеночных напряжений и других важных с точки зрения развития патологий характеристик. Разработанные подходы, в первую очередь, могут быть полезны для принятия решений в хирургической практике для прогнозирования риска послеоперационных осложнений. В дальнейшем планируется учет в модели процессов сатурации и кислородного обмена для оценки адекватности снабжения легких кислородом.*

**Ключевые слова:** 0D–3D-модель кровотока, алгоритм сопряжения, идентификация параметров, пациент-ориентированный, аорта, клапан сердца, новорожденный, шунт, риск послеоперационных осложнений.

Обструктивные поражения выводного тракта правого желудочка, изолированные или сочетающиеся с другими врожденными пороками сердца, составляют 25–30 % врожденных аномалий сердца [1]. Прорывным решением в хирургическом лечении

цианотических врожденных пороков сердца, таких как тетрада Фалло, атрезия клапана легочной артерии и некоторых других, оказалось создание межсистемного шунта (в частности модифицированного шунта Блэлока – Тауссига) [2, 3]. Важно отметить, что мо-

© Кучумов А.Г., Камалтдинов М.Р., Хайрулин А.Р., Кочергин М.В., Шмурак М.И., 2022

**Кучумов Алексей Геннадьевич** – доктор физико-математических наук, доцент кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики (e-mail: kuchumov@inbox.ru; тел.: 8 (342) 239-17-02; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0466-175X>).

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

**Хайрулин Александр Рафаилович** – студент кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики (e-mail: s.hayrulin@mail.ru; тел.: 8 (342) 239-17-02; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7506-5568>).

**Кочергин Максим Владимирович** – студент кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики (e-mail: breakingkeyboard@gmail.com; тел.: 8 (342) 239-17-02).

**Шмурак Марина Ивановна** – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики (e-mail: shmurak2007@yandex.ru; тел.: 8 (342) 239-17-02; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8060-7643>).

дифицированный шунт Блэлока – Тауссига продолжает оставаться процедурой высокого риска, которая может привести к чрезмерной объемной нагрузке и острому тромбозу [4, 5]. Выбор оптимального диаметра шунта является важной задачей, которая не решена по настоящее время [6, 7].

Заболевание аортального клапана является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, при этом нарушения клапанов могут быть врожденными, как в случае формирования двусторчатого клапана, или могут развиваться позже в течение жизни в виде кальцификации створок [8, 9]. Обычно диагностика заболевания клапана проводится путем визуального изучения медицинских изображений пациента врачом, что является субъективной оценкой [10]. Существует потребность в точных методах, позволяющих количественно оценить функцию аортального клапана. С помощью подходов компьютерного моделирования можно точно моделировать движение аортального клапана и извлекать информацию для качественной и количественной оценки функции клапана [11].

Применение методов вычислительной гидродинамики и математического моделирования несет несколько преимуществ. Во-первых, можно прогнозировать характеристики кровотока при различных сценариях оперативного вмешательства. Во-вторых, по результатам моделирования можно получить критические уровни характеристик здоровья у конкретного пациента, свидетельствующие о целесообразности проведения операции. Кроме того, применение биомеханического моделирования может предсказать некоторые фундаментальные закономерности, характерные для патологических процессов.

На текущий момент сложилось понимание, что необходимо разрабатывать комплексные многомасштабные модели для решения подобного рода задач [12]. Разработаны основные принципы сопряжения 0D, 1D, 3D для получения характеристик кровотока [13, 14]. В исследовании [15] рассматривалось соединение 1D–3D-моделей, при этом учитывалась упругость стенки сосудов. В работе [16] реализовано объединение конечно-элементной модели аорты и левого желудочка с 0D-моделью кровообращения для пациента с диагнозом легочной артериальной гипертензии. В результатах исследований [17] рассмотрены характеристики объединения 3D-твердотельной двухжелудочковой модели сердца с 0D-моделью сердечно-сосудистой системы с замкнутым контуром на основе приложения CircAdapt. В работе [18] представлена модель течения крови при коарктации аорты, при этом непосредственно дуга аорты рассматривалась как трехмерная область, а остальные сосуды были представлены 0D- и 1D-моделями. Моделирование сложной гидродинамики и движения створок аортального клапана требует применения подхода взаимодействия жидкости и твердого

тела (FSI) [19, 20]. Двумерные (2D) исследования FSI имеют некоторые ограничения из-за высокой турбулентности аортального клапана, и эти 2D-модели должны быть адаптированы к реалистичной геометрии 3D-модели [21, 22].

Проблема, с которой сталкиваются врачи, связана с объективизацией оперативного вмешательства при коарктации аорты и оценке влияния параметров шунта и места его установки на кровоток для правильного развития легких у детей с врожденными патологиями сердца. Для решения проблемы целесообразно построение персонализированной модели кровотока на нескольких масштабных уровнях. На предыдущем этапе работы была разработана концептуальная 0D–3D-схема системного кровотока у новорожденных с модифицированным шунтом Блэлок – Тауссига (рис. 1), подробно рассмотрены результаты 0D-модели [23]. Основы построения 0D-модели системного кровотока заключаются в использовании аналогии между течением крови в сосудах и протеканием тока по электрической цепи. Участок аорты и легочной артерии с шунтом заменяется 3D-моделью с двусторонним взаимодействием «жидкость – твердое тело» (FSI). Участок сосуда с аортальным клапаном рассматривается в отдельной 3D-модели. В данной работе рассмотрены алгоритмы сопряжения разработанных моделей разного уровня и некоторые результаты 3D-моделирования, позволяющие прогнозировать эффективность шунтирования и риски развития осложнений после операции.

**Цель исследования** – разработка сопряженной 0D–3D-модели течения крови у новорожденных для прогнозирования рисков осложнений после оперативного лечения.

**Материалы и методы.** Математическая постановка задачи 0D включает несколько десятков дифференциальных и алгебраических уравнений, для их численного решения использованы схемы Рунге – Кутты 4-го порядка точности [23].

Геометрия 3D-модели аортального клапана создается на основе реальных снимков компьютерной томографии пациента (рис. 2). Снимки преобразованы в трехмерную твердотельную модель с помощью программного обеспечения InVesalius. С использованием программного продукта Meshmixer была построена расчетная сетка. Уравнения потока решаются с помощью программного пакета CFD FLUENT, используются уравнения Навье – Стокса и неразрывности для несжимаемой и однородной текучей среды. Влиянием силы тяжести и теплопередачи между кровью и аортальным клапаном в моделях пренебрегают из-за их незначительного воздействия на деформацию створки. Для моделирования турбулентного характера в аортальном клапане используется модель  $k-\epsilon$  [24]. Аорта и створки клапана моделируются как гиперупругие, закон упругости задается моделью Огдена первого порядка [24].

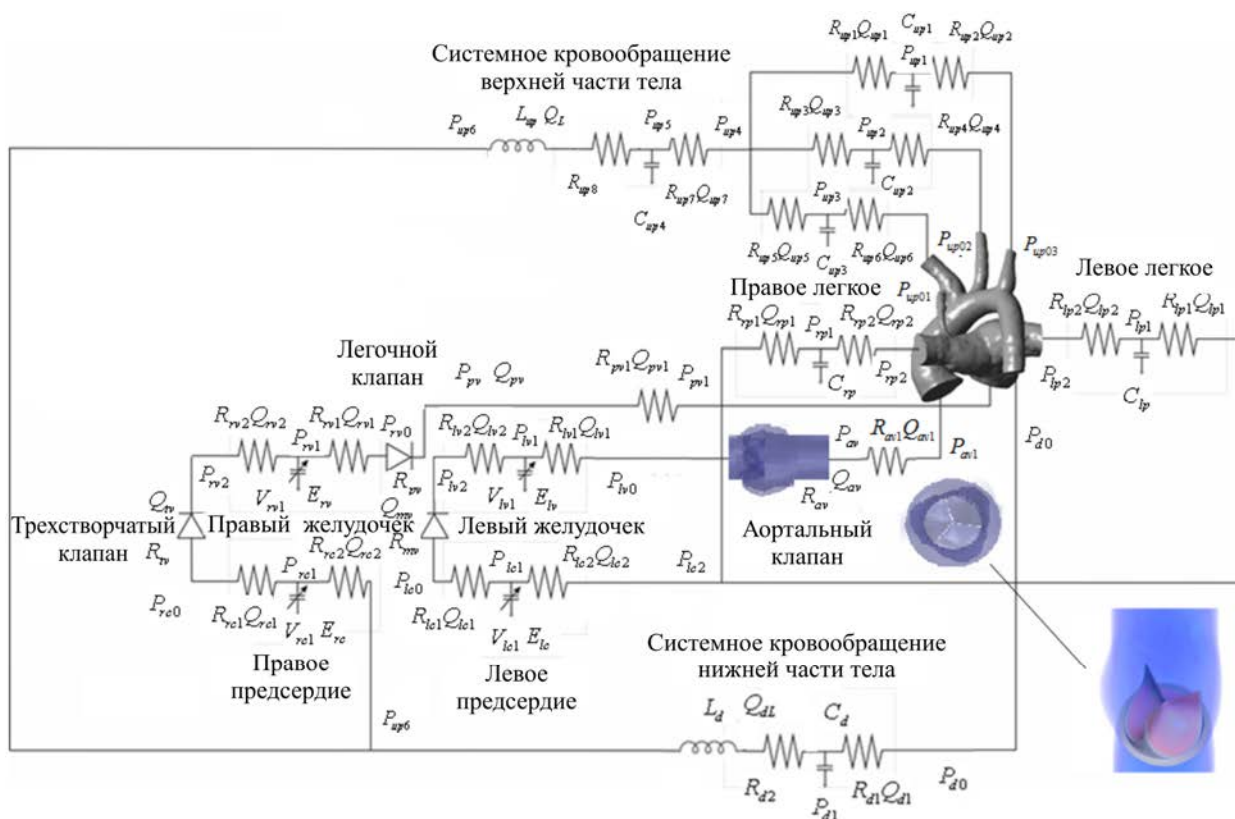


Рис. 1. Концептуальная схема системного кровотока [23]

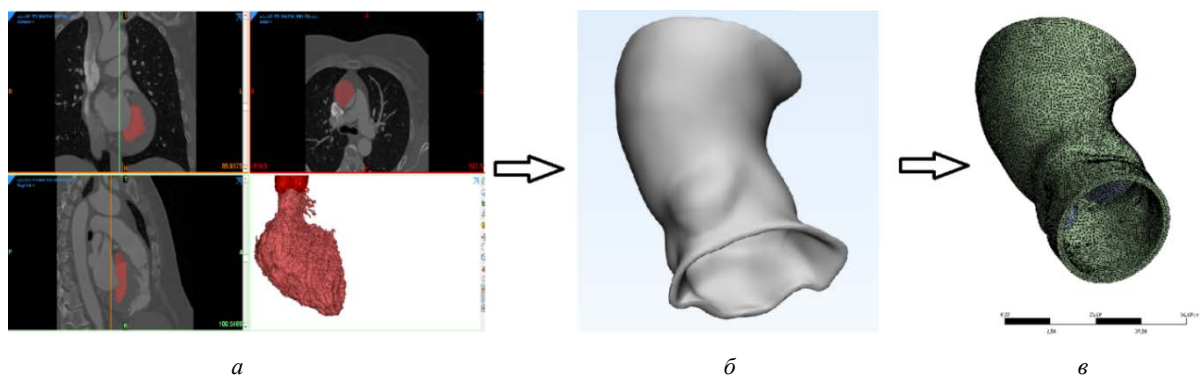


Рис. 2. Аортальный клапан: *a* – КТ-снимки грудной клетки; *б* – твердотельная модель; *в* – построенная расчетная сетка

Аналогичный подход используется для моделирования трехмерного течения в участке аорты и легочной артерии с шунтом.

Алгоритм сопряжения 0D-модели полного системного кровотока и 3D-моделей основан на соблюдении условий равенства давлений и объемных расходов крови на границе взаимодействия [25]. Рассмотрим этапы итерационного алгоритма: 1) определенные на этапе инициализации расходы и давления передаются в 3D-модель для решения; 2) в 3D-модели в стационарной задаче рассчитываются значения давлений на входе и расходов на выходах; 3) рассчитанные на этапе 2 значения снова возвращаются в 0D-модель в качестве граничных условий для решения и определения значений расходов на входе в аор-

ту и легочную артерию, давления на выходах; 4) проверяются условия сходимости на границах:

$$\begin{aligned} |P_{(i)}^{(0)(k)} - P_{(i)}^{(0)(k-1)}| &< \delta P_{(i)}; \\ |Q_{(i)}^{(0)(k)} - Q_{(i)}^{(0)(k-1)}| &< \delta Q_{(i)}, \end{aligned} \quad (1)$$

где  $P_{(i)}^{(0)(k)}$  – давление на  $i$ -й границе в нулевой момент времени на  $k$ -й итерации (для первой итерации  $k = 1$ );

$Q_{(i)}^{(0)(k)}$  – объемный расход на  $i$ -й границе в нулевой момент времени на  $k$ -й итерации;

$\delta P_{(i)}$ ,  $\delta Q_{(i)}$  – значения критериев сходимости.

В том случае, если критерии (1) выполняются, считается, что получено решение на нулевом шаге,



Рис. 3. Визуальное представление расчетных сеток  
(слева направо: внутреннее сечение аорты, стенка аорты, створки клапана)

и можно осуществлять переход к следующему временному шагу. В противном случае, значения  $Q_{(i)}^{(0)(k)}$  на входах и  $P_{(i)}^{(0)(k)}$  на выходах снова передаются в 3D-модель, и алгоритм повторяется с этапа 2.

Алгоритм идентификации персональных параметров основан на нахождении такого решения оптимизационной задачи, которое обеспечивало бы периодичность решения по кровотоку и давлению в любой точке 0D-модели. Подробно алгоритм идентификации будет рассмотрен в последующих публикациях авторов.

**Результаты и их обсуждение.** Зависящая от времени величина скорости на входе в аортальный клапан задавалась в виде синусоиды при максимальной скорости потока 0,4 м/с во время систолы. Для крупных артерий скорость деформации сдвига в потоке превышает  $50 \text{ с}^{-1}$ , а вязкость крови почти постоянна из-за высокой скорости сдвига [26]. Поэтому кровь принимается как ньютоновская жидкость с постоянной плотностью  $1050 \text{ кг/м}^3$  и динамической вязкостью  $0,0035 \text{ Па}\cdot\text{с}$  [20].

В результате численных экспериментов было проанализировано несколько характеристик течения с различной индивидуальной геометрией аорты и клапана. На рис. 3 представлена наиболее подходящая расчетная сетка с учетом лучшей сходимости для случая, в котором наблюдаются пиковые значения характеристик течения, свойственных патологическим состояниям.

На рис. 4, а, представлено распределение скоростей в аорте. Пиковая скорость потока в самых узких местах достигает 1,874 м/с, что в 4,68 раза превышает скорость потока на входе в аорту, также отчетливо видны зоны турбулентности. Наибольшее значение пристеночных касательных напряжений проявляется на створках клапана со стороны входящего потока (рис. 4, б). Пиковое значение составляет 209,4 Па, в свою очередь пристеночное касательное напряжение на стенке аорты достигает только 15 Па. На рис. 4, в, представлены перемещения относительно начальной позиции (в нулевой момент времени) до ее положения после расчета. На рис. 4, г, красным выделены участки, которые

больше всего подвержены упругим деформациям – межстворчатые треугольники. Результаты показывают перемещения створок клапана и стенок аорты, а также можно наблюдать завихрения крови в районе полулунных заслонок. Наблюдаемые пристеночные напряжения с медицинской точки зрения могут рассматриваться как факторы риска возникновения кальцификации на створках клапана и других заболеваний клапана.

В качестве расчетной области в 3D-системе «аорта – шунт – легочная артерия» была взята модель с центральным расположением шунта. В результате решения задачи были получены распределения важных с медицинской точки зрения гемодинамических параметров, таких как: скоростные характеристики кровотока, давление на стенки сосуда, пристеночные касательные напряжения, осредненные за сердечный цикл пристеночные касательные напряжения. Результаты были получены в момент времени, соответствующий максимальному значению объемного расхода кровотока  $t = 0,125 \text{ с}$ . Распределение скоростей при использовании 0D-граничных условий хорошо согласуется с имеющимися литературными данными [25] (рис. 5, а), несмотря на различные геометрии моделей. Максимальные значения скоростей наблюдаются в области стыка шунта с аортой и в самом шунте, а низкие – в области легочной артерии. Максимальных значений кровотока достигает в области шунта (значения колеблются в пределах 6 м/с). Что касается распределения касательных напряжений, то также стоит отметить, что результаты имеют как качественное, так и количественное согласование с имеющимися литературными данными [25] (рис. 5, б). Максимальные значения локализируются в областях ответвлений аорты и шунте и колеблются в пределах 100 Па. Минимальные же значения наблюдаются в основном в легочной артерии, восходящей и нисходящей части аорты. При сравнении результатов нужно отметить и различия, которые возникли при моделировании. Результаты распределения скоростей отличаются от имеющихся литературных данных, где максимальные скорости составили только 3,6 м/с [27]. Аналогичная ситуация и с распределением касательных напряжений, давлений, осредненных за



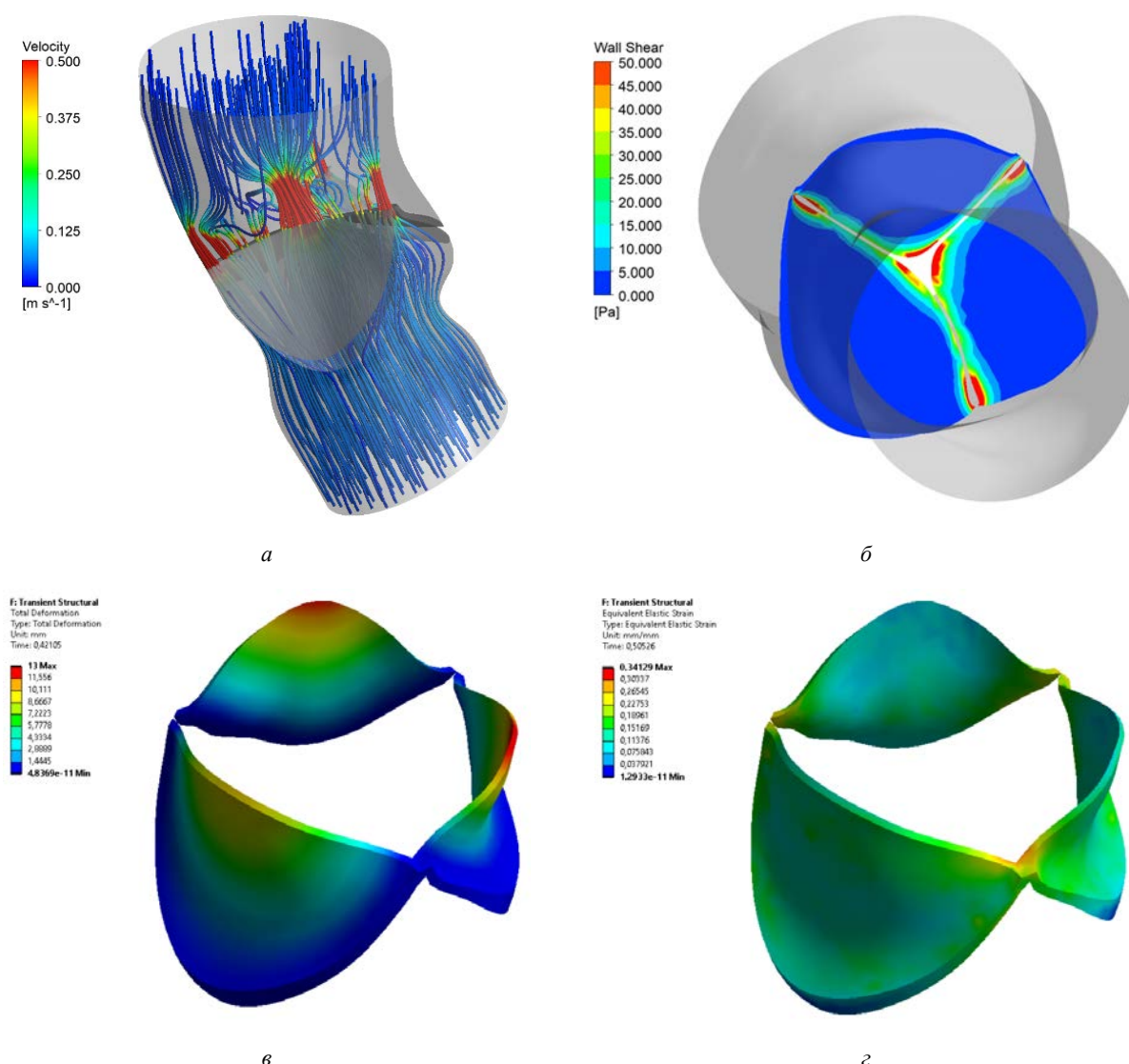


Рис. 4. Распределение характеристик течения в аорте: *a* – скоростей; *б* – пристеночных касательных напряжений; *в* – перемещений створок аортального клапана; *г* – эквивалентных упругих деформаций створок аортального клапана

сердечный цикл касательных напряжений. Максимальные значения касательных напряжений различаются более чем в 2 раза: 40 Па в работах [27, 28] и 100 Па на рис. 5, *б*. Максимальные значения давлений различаются в 2 раза: 13,89 кПа в работах [27, 28] и 26 кПа в данной работе (рис. 5, *в*). Максимальные значения осредненных за сердечный цикл касательных напряжений различаются более чем в 3 раза: 45 Па в работах [27, 28] и 150 Па на рис. 5, *г*. Данные различия объясняются только лишь различием подходов в моделировании течения кровотока, а именно в граничных условиях. В [27] задаются некоторые осредненные профили скорости на входе и константы давления на выходах. В данной же статье граничные условия определяются из совместного решения 0D–3D-модели системного кровотока. Полученный результат для инди-

вида можно трактовать как высокий риск развития осложнений в среднесрочной перспективе при использовании центрального расположения шунта.

**Выводы.** Разработанная сопряженная 0D–3D-модель течения крови у новорожденных для прогнозирования рисков осложнений после оперативного лечения. Результаты 0D-моделирования позволяют прогнозировать распределение кровотока в различных частях организма, оценивать изменения потоков крови в легкие после установки шунта. С другой стороны, трехмерные постановки задачи течения крови в аортальном клапане, системе «аорта – шунт – легочная артерия» позволяют прогнозировать важные гемодинамические параметры с пространственным распределением, что делает возможным визуализацию наиболее критических точек.

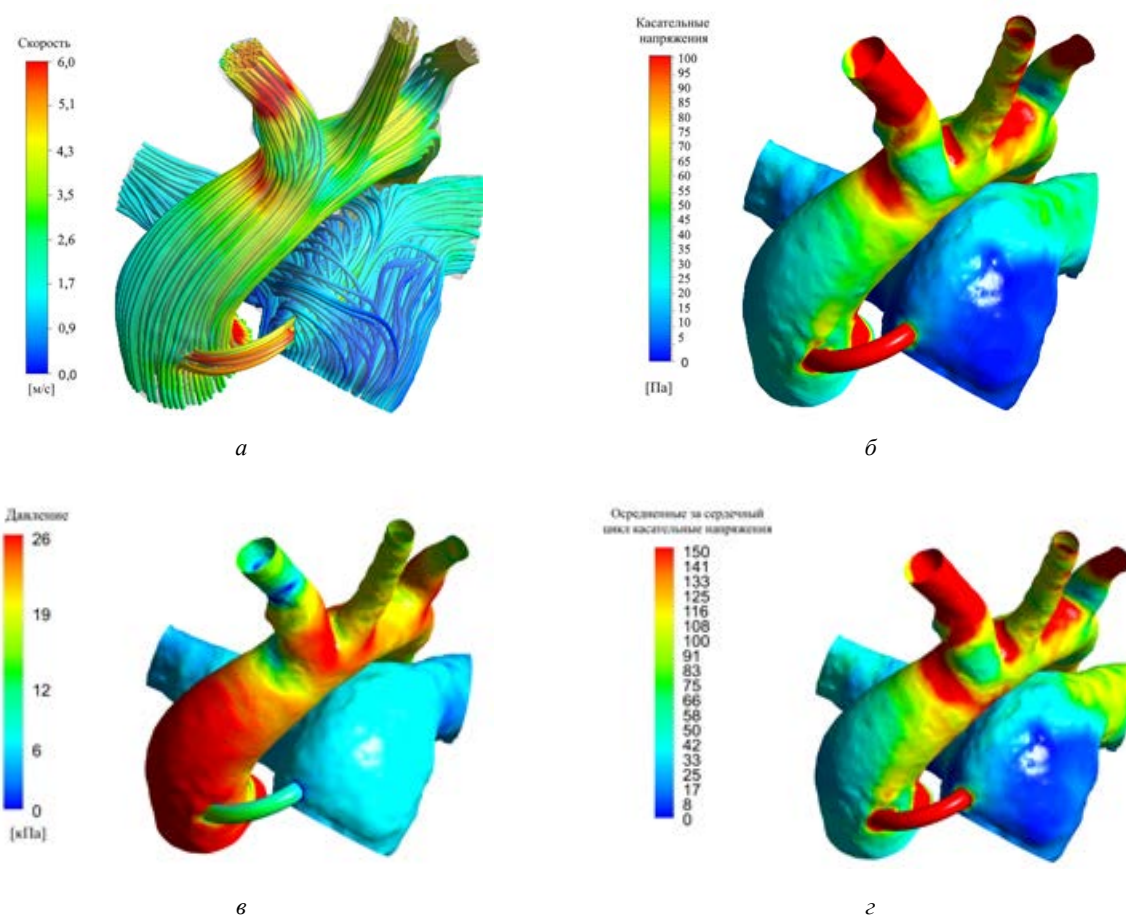


Рис. 5. Распределение характеристик течения в 3D-системе «аорта – шунт – легочная артерия»: а – скоростей; б – касательных напряжений; в – давления; г – осредненных за сердечный цикл пристеночных касательных напряжений

Показано, что результаты индивидуального моделирования при использовании сопряженных моделей могут давать существенно разные гемодинамические характеристики, что подчеркивает важность использования пациент-ориентированных параметров модели. Разработанные подходы, в первую очередь, могут быть полезны для принятия решений в хирургической практике для прогнозирования риска осложнений в различных вариантах оперативного лечения. На данный момент это может быть затруднено из-за большой требуемой вычислительной мощности для проведения расчетов.

В дальнейшем планируется разработать алгоритм подбора оптимальных параметров шунтирования, места установки шунта, его размеров на основе численного эксперимента. Также целесообразно разрабатывать подходы для оценки риска тромбоза шунта. Планируется учет в модели процессов сатурации и кислородного обмена для оценки адекватности снабжения легких кислородом.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Пермского края в рамках научного проекта № 20-41-596005.

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

### Список литературы

1. Occurrence risk for congenital heart defects in relatives of patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect / D.J. Driscoll, V.V. Michels, W.M. Gersony, C.J. Hayes, J.F. Keane, L. Kidd, D.R. Pieroni, L.J. Rings, [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87, Suppl. 2. – P. I114–I120.
2. Classic versus modified Blalock-Taussig shunts in neonates and infants / A.L. Moulton, J.I. Brenner, R. Ringel, A. Nordenberg, M.A. Berman, S. Ali, J. Burns // *Circulation*. – 1985. – Vol. 72, № 3, pt 2. – P. II35–II44.
3. Modified Blalock-Taussig shunt. Use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts / M.R. de Leval, R. McKay, M. Jones, J. Stark, F.J. Macartney // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1981. – Vol. 81, № 1. – P. 112–119.
4. Outcomes of systemic to pulmonary artery shunts in patients weighing less than 3 kg: analysis of shunt type, size, and surgical approach / J.W. Myers, N.S. Ghanayem, Y. Cao, P. Simpson, K. Trapp, M.E. Mitchell, J.S. Tweddell, R.K. Woods // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 147, № 2. – P. 672–677. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.055



5. Modified Blalock-Taussig shunt: immediate and short-term follow-up results in neonates / U. Ahmad, S.H. Fatimi, I. Naqvi, M. Atiq, S.S. Moizuddin, K.B. Sheikh, S. Shahbuddin, T.M. Naseem, M.A. Javed // *Heart Lung Circ.* – 2008. – Vol. 17, № 1. – P. 54–58. DOI: 10.1016/j.hlc.2007.06.003
6. Modified Blalock Taussig shunt: a not-so-simple palliative procedure / V. Dirks, R. Prêtre, W. Knirsch, E.R. Valsangiacomo Buechel, B. Seifert, M. Schweiger, M. Hübner, H. Dave // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 44, № 6. – P. 1096–1102. DOI: 10.1093/ejcts/ezt172
7. Risk factors for acute shunt blockage in children after modified Blalock-Taussig shunt operations / M. Gedicke, G. Morgan, A. Parry, R. Martin, R. Tulloh // *Heart Vessels.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 405–409. DOI: 10.1007/s00380-009-1219-1
8. Sun L., Chandra S., Sucosky P. Ex vivo evidence for the contribution of hemodynamic shear stress abnormalities to the early pathogenesis of calcific bicuspid aortic valve disease // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. e48843. DOI: 10.1371/journal.pone.0048843
9. Ruiz J.L., Hutcheson J.D., Aikawa E. Cardiovascular calcification: current controversies and novel concepts // *Cardiovasc. Pathol.* – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 207–212. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.03.002
10. Valvular heart disease: diagnosis and management / K. Maganti, V.H. Rigolin, M.E. Sarano, R.O. Bonow // *Mayo Clin. Proc.* – 2010. – Vol. 85, № 5. – P. 483–500. DOI: 10.4065/mcp.2009.0706
11. Toward patient-specific simulations of cardiac valves: state-of-the-art and future directions / E. Votta, T.B. Le, M. Stevanella, L. Fusini, E.G. Caiani, A. Redaelli, F. Sotiropoulos // *J. Biomech.* – 2013. – Vol. 46, № 2. – P. 217–228. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2012.10.026
12. Patient-Specific Multi-Scale Model Analysis of Hemodynamics Following the Hybrid Norwood Procedure for Hypoplastic Left Heart Syndrome: Effects of Reverse Blalock-Taussig Shunt Diameter / A. Ceballos, R. Prather, E. Divo, A.J. Kassab, W.M. DeCamp // *Cardiovasc. Eng. Technol.* – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 136–154. DOI: 10.1007/s13239-018-00396-w
13. An integrated approach to patient-specific predictive modeling for single ventricle heart palliation / C. Corsini, C. Baker, E. Kung, S. Schievano, G. Arbia, A. Baretta, G. Biglino, F. Migliavacca [et al.] // *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* – 2014. – Vol. 17, № 14. – P. 1572–1589. DOI: 10.1080/10255842.2012.758254
14. Application of multiscale coupling models in the numerical study of circulation system / Z. Chi, L. Beile, L. Deyu, F. Yubo // *Medicine in Novel Technology and Devices.* – 2022. – Vol. 14. – P. 100117. DOI: 10.1016/j.medntd.2022.100117
15. Dobroserdova T., Olshanskii M., Simakov S. Multiscale coupling of compliant and rigid walls blood flow models // *International journal for numerical methods in fluids.* – 2016. – Vol. 82, № 12. – P. 799–817. DOI: 10.1002/fld.4241
16. Multiscale Modeling Framework of Ventricular-Arterial Bi-directional Interactions in the Cardiopulmonary Circulation / S.M. Shavik, C. Tossas-Betancourt, C.A. Figueroa, S. Baek, L.C. Lee // *Front. Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 2. DOI: 10.3389/fphys.2020.00002
17. A computationally efficient physiologically comprehensive 3D–0D closed-loop model of the heart and circulation / C.M. Augustin, M.A.F. Gsell, E. Karabelas, E. Willemen, F.W. Prinzen, J. Lumens, E.J. Vigmond, G. Plank // *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.* – 2021. – Vol. 386. – P. 114092. DOI: 10.1016/j.cma.2021.114092
18. Subject-specific simulation for non-invasive assessment of aortic coarctation: Towards a translational approach / M. Mercuri, K. Wustmann, H. von Tengg-Kobligh, C. Göksu, D.R. Hose, A. Narracott // *Med. Eng. Phys.* – 2020. – Vol. 77. – P. 69–79. DOI: 10.1016/j.medengphy.2019.12.003
19. Fully-coupled fluid-structure interaction simulation of the aortic and mitral valves in a realistic 3D left ventricle model / W. Mao, A. Caballero, R. McKay, C. Primiano, W. Sun // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 9. – P. e0184729. DOI: 10.1371/journal.pone.0184729
20. 3D Fluid-Structure Interaction Simulation of Aortic Valves Using a Unified Continuum ALE FEM Model / J.H. Spühler, J. Jansson, N. Jansson, J. Hoffman // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 363. DOI: 10.3389/fphys.2018.00363
21. Fluid-structure interaction analysis of bioprosthetic heart valves: Significance of arterial wall deformation / M.C. Hsu, D. Kamensky, Y. Bazilevs, M.S. Sacks, T.J. Hughes // *Comput. Mech.* – 2014. – Vol. 54, № 4. – P. 1055–1071. DOI: 10.1007/s00466-014-1059-4
22. Evaluation of an aortic valve prosthesis: Fluid-structure interaction or structural simulation? / G. Luraghi, W. Wu, F. De Gaetano, J.F. Rodriguez Matas, G.D. Moggridge, M. Serrani, J. Stasiak, M.L. Costantino, F. Migliavacca // *J. Biomech.* – 2017. – Vol. 58. – P. 45–51. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2017.04.004
23. Камалтдинов М.Р., Кучумов А.Г. Применение математической модели системного кровообращения для определения параметров кровотока после операции шунтирования у новорожденных // *Российский журнал биомеханики.* – 2021. – Т. 25, № 3. – С. 313–330. DOI: 10.15593/RZhBiomech/2021.3.07
24. Assessment of calcified aortic valve leaflet deformations and blood flow dynamics using fluid-structure interaction modeling / A. Amindari, L. Saltik, K. Kirkkopru, M. Yacoub, H.C. Yalcin // *Inform. Med. Unlocked.* – 2017. – Vol. 9. – P. 191–199. DOI: 10.1016/j.imu.2017.09.001
25. Hemodynamic effects of the anastomoses in the modified Blalock–Taussig shunt: a numerical study using a 0D/3D coupling method / X. Zhao, Y. Liu, J. Ding, X. Ren, F. Bai, M. Zhang, L. Ma, W. Wang [et al.] // *J. Mech. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 15, № 01. – P. 1550017. DOI: 10.1142/S0219519415500177
26. Young D.F. Fluid mechanics of arterial stenosis // *J. Biomech. Eng.* – 1979. – Vol. 101, № 3. – P. 157–175. DOI: 10.1115/1.3426241
27. Оценка эффективности установки модифицированного шунта Блэлок – Тауссиг у детей с врожденным пороком сердца / А.Г. Кучумов, А.Р. Хайрулин, А.Н. Биянов, А.А. Породилов, В.Б. Арутюнян, Ю.С. Синельников // *Российский журнал биомеханики.* – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 76–96. DOI: 10.15593/RJBiomech/2020.1.08
28. The Effects of the Mechanical Properties of Vascular Grafts and an Anisotropic Hyperelastic Aortic Model on Local Hemodynamics during Modified Blalock-Taussig Shunt Operation, Assessed Using FSI Simulation / A.G. Kuchumov, A. Khairulin, M. Shmurak, A. Porodikov, A. Merzlyakov // *Materials (Basel).* – 2022. – Vol. 15, № 8. – P. 2719. DOI: 10.3390/ma15082719

*Персонализированное 0D–3D-моделирование течения крови у новорожденных для прогнозирования рисков осложнений после оперативного лечения / А.Г. Кучумов, М.Р. Камалтдинов, А.Р. Хайрулин, М.В. Кочергин, М.И. Шмурак // Анализ риска здоровью.* – 2022. – № 4. – С. 159–167. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.15

Research article

# PATIENT-SPECIFIC 0D–3D MODELING OF BLOOD FLOW IN NEWBORNS TO PREDICT RISKS OF COMPLICATIONS AFTER SURGERY

**A.G. Kuchumov<sup>1</sup>, M.R. Kamaltdinov<sup>2</sup>, A.R. Khairulin<sup>1</sup>, M.V. Kochergin<sup>1</sup>, M.I. Shmurak<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Perm National Research Polytechnic University, 29 Komsomolskii Ave., 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

*Abnormal developments of the cardiovascular system are common congenital malformations. Computational fluid dynamics and mathematical modeling can be used to perform quantitative predictive assessments of hemodynamic properties in varied conditions.*

*This article addresses the development of a coupled 0D–3D model of blood flow in newborns to predict risks of complications after surgery. The 0D-model of systemic circulations is created by using the analogy between the blood flow in vessels and the flow of current through an electric circuit. A shunted section of the aorta and pulmonary artery is replaced with a 3D-model with two-way fluid-solid interaction (FSI). A section in a vessel with the aortic valve is examined in a separate 3D-model. Three-dimensional geometry is based on real CT-scans of a patient. The algorithm for coupling models of different levels relies on meeting the condition that pressures and volumetric blood flows are equal at the interaction boundary.*

*We have developed an algorithm for identifying personal parameters from the results obtained by solving an optimization problem. Computational experiments with different individual geometry of the aorta and aortic valve made it possible to analyze blood flow velocities, near-wall stresses, flows, and valve deformations. Observable near-wall stresses can be considered risk factors that could cause calcification on valve leaflets and other valve diseases.*

*Computational solutions in the “aorta – shunt – pulmonary artery” 3D-system allowed obtaining spatial distributions of velocities, pressures, near-wall stresses and other parameters that are significant in respect to probable pathology development. The developed approaches are primarily relevant for decision-making in surgical practice to predict risks of postoperative complications. In future, our plans are to develop the model so that it covers also saturation and oxygen exchange. This is necessary for assessing whether oxygen supply to the lungs is adequate.*

**Keywords:** 0D–3D model of blood flow, coupling algorithm, identification of parameters, patient-oriented, aorta, heart valve, newborn, shunt, risk of postoperative complications.

## References

1. Driscoll D.J., Michels V.V., Gersony W.M., Hayes C.J., Keane J.F., Kidd L., Pieroni D.R., Rings L.J. [et al.]. Occurrence risk for congenital heart defects in relatives of patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation*, 1993, vol. 87, suppl. 2, pp. II14–II20.
2. Moulton A.L., Brenner J.I., Ringel R., Nordenberg A., Berman M.A., Ali S., Burns J. Classic versus modified Blalock-Taussig shunts in neonates and infants. *Circulation*, 1985, vol. 72, no. 3, pt 2, pp. II35–II44.
3. De Leval M.R., McKay R., Jones M., Stark J., Macartney F.J. Modified Blalock-Taussig shunt. Use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1981, vol. 81, no. 1, pp. 112–119.
4. Myers J.W., Ghanayem N.S., Cao Y., Simpson P., Trapp K., Mitchell M.E., Tweddell J.S., Woods R.K. Outcomes of systemic to pulmonary artery shunts in patients weighing less than 3 kg: analysis of shunt type, size, and surgical approach. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2014, vol. 147, no. 2, pp. 672–677. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.055
5. Ahmad U., Fatimi S.H., Naqvi I., Atiq M., Moizuddin S.S., Sheikh K.B., Shahbuddin S., Naseem T.M., Javed M.A. Modified Blalock-Taussig shunt: immediate and short-term follow-up results in neonates. *Heart Lung Circ.*, 2008, vol. 17, no. 1, pp. 54–58. DOI: 10.1016/j.hlc.2007.06.003

© Kuchumov A.G., Kamaltdinov M.R., Khairulin A.R., Kochergin M.V., Shmurak M.I., 2022

**Alex G. Kuchumov** – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor of Computational Mathematics, Mechanics and Biomechanics Department (e-mail: kychymov@inbox.ru; tel.: +7 (342) 239-15-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0466-175X>).

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

**Alexander R. Khairulin** – student of Computational Mathematics, Mechanics and Biomechanics Department (e-mail: s.xayrulin@mail.ru; tel.: +7 (342) 239-17-02; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7506-5568>).

**Maxim V. Kochergin** – student of Computational Mathematics, Mechanics and Biomechanics Department (e-mail: breakingkeyboard@gmail.com; tel.: +7 (342) 239-17-02).

**Marina I. Shmurak** – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor of Computational Mathematics, Mechanics and Biomechanics Department (e-mail: shmurak2007@yandex.ru; tel.: +7 (342) 239-17-02; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8060-7643>).

6. Dirks V., Prêtre R., Knirsch W., Valsangiacomo Buechel E.R., Seifert B., Schweiger M., Hübler M., Dave H. Modified Blalock Taussig shunt: a not-so-simple palliative procedure. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2013, vol. 44, no. 6, pp. 1096–1102. DOI: 10.1093/ejcts/ezt172
7. Geddicke M., Morgan G., Parry A., Martin R., Tulloh R. Risk factors for acute shunt blockage in children after modified Blalock-Taussig shunt operations. *Heart Vessels*, 2010, vol. 25, no. 5, pp. 405–409. DOI: 10.1007/s00380-009-1219-1
8. Sun L., Chandra S., Sucosky P. Ex vivo evidence for the contribution of hemodynamic shear stress abnormalities to the early pathogenesis of calcific bicuspid aortic valve disease. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 10, pp. e48843. DOI: 10.1371/journal.pone.0048843
9. Ruiz J.L., Hutchesson J.D., Aikawa E. Cardiovascular calcification: current controversies and novel concepts. *Cardio-vasc. Pathol.*, 2015, vol. 24, no. 4, pp. 207–212. DOI: 10.1016/j.carpath.2015.03.002
10. Maganti K., Rigolin V.H., Sarano M.E., Bonow R.O. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin. Proc.*, 2010, vol. 85, no. 5, pp. 483–500. DOI: 10.4065/mcp.2009.0706
11. Votta E., Le T.B., Stevanella M., Fusini L., Caiani E.G., Redaelli A., Sotiropoulos F. Toward patient-specific simulations of cardiac valves: state-of-the-art and future directions. *J. Biomech.*, 2013, vol. 46, no. 2, pp. 217–228. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2012.10.026
12. Ceballos A., Prather R., Divo E., Kassab A.J., DeCampli W.M. Patient-Specific Multi-Scale Model Analysis of Hemodynamics Following the Hybrid Norwood Procedure for Hypoplastic Left Heart Syndrome: Effects of Reverse Blalock-Taussig Shunt Diameter. *Cardiovasc. Eng. Technol.*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 136–154. DOI: 10.1007/s13239-018-00396-w
13. Corsini C., Baker C., Kung E., Schievano S., Arbia G., Baretta A., Biglino G., Migliavacca F. [et al.]. An integrated approach to patient-specific predictive modeling for single ventricle heart palliation. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, 2014, vol. 17, no. 14, pp. 1572–1589. DOI: 10.1080/10255842.2012.758254
14. Chi Z., Beile L., Deyu L., Yubo F. Application of multiscale coupling models in the numerical study of circulation system. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 2022, vol. 14, pp. 100117. DOI: 10.1016/j.medntd.2022.100117
15. Dobroserdova T., Olshanskii M., Simakov S. Multiscale coupling of compliant and rigid walls blood flow models. *International journal for numerical methods in fluids*, 2016, vol. 82, no. 12, pp. 799–817. DOI: 10.1002/fld.4241
16. Shavik S.M., Tossas-Betancourt C., Figueroa C.A., Baek S., Lee L.C. Multiscale Modeling Framework of Ventricular-Arterial Bi-directional Interactions in the Cardiopulmonary Circulation. *Front. Physiol.*, 2020, vol. 11, pp. 2. DOI: 10.3389/fphys.2020.00002
17. Augustin C.M., Gsell M.A.F., Karabelas E., Willemen E., Prinzen F.W., Lumens J., Vigmond E.J., Plank G. A computationally efficient physiologically comprehensive 3D–0D closed-loop model of the heart and circulation. *Comput. Methods Appl. Mech. Eng.*, 2021, vol. 386, pp. 114092. DOI: 10.1016/j.cma.2021.114092
18. Mercuri M., Wustmann K., von Tengg-Kobligh H., Göksu C., Hose D.R., Narracott A. Subject-specific simulation for non-invasive assessment of aortic coarctation: Towards a translational approach. *Med. Eng. Phys.*, 2020, vol. 77, pp. 69–79. DOI: 10.1016/j.medengphy.2019.12.003
19. Mao W., Caballero A., McKay R., Primiano C., Sun W. Fully-coupled fluid-structure interaction simulation of the aortic and mitral valves in a realistic 3D left ventricle model. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 9, pp. e0184729. DOI: 10.1371/journal.pone.0184729
20. Spühler J.H., Jansson J., Jansson N., Hoffman J. 3D Fluid-Structure Interaction Simulation of Aortic Valves Using a Unified Continuum ALE FEM Model. *Front. Physiol.*, 2018, vol. 9, pp. 363. DOI: 10.3389/fphys.2018.00363
21. Hsu M.C., Kamensky D., Bazilevs Y., Sacks M.S., Hughes T.J. Fluid-structure interaction analysis of bioprosthetic heart valves: Significance of arterial wall deformation. *Comput. Mech.*, 2014, vol. 54, no. 4, pp. 1055–1071. DOI: 10.1007/s00466-014-1059-4
22. Luraghi G., Wu W., De Gaetano F., Rodriguez Matas J.F., Moggridge G.D., Serrani M., Stasiak J., Costantino M.L., Migliavacca F. Evaluation of an aortic valve prosthesis: Fluid-structure interaction or structural simulation? *J. Biomech.*, 2017, vol. 58, pp. 45–51. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2017.04.004
23. Kamaltdinov M.R., Kuchumov A.G. Application of a mathematical model of systemic circulation for determination of blood flow parameters after modified Blalock-Taussig shunt operation in newborns. *Russian Journal of Biomechanics*, 2021, vol. 25, no. 3, pp. 268–284. DOI: 10.15593/RJBiomech/2021.3.07
24. Amindari A., Saltik L., Kirkkopru K., Yacoub M., Yalcin H.C. Assessment of calcified aortic valve leaflet deformations and blood flow dynamics using fluid-structure interaction modeling. *Inform. Med. Unlocked*, 2017, vol. 9, pp. 191–199. DOI: 10.1016/j.imu.2017.09.001
25. Zhao X., Liu Y., Ding J., Ren X., Bai F., Zhang M. Hemodynamic effects of the anastomoses in the modified Blalock-Taussig shunt: a numerical study using a 0D/3D coupling method. *J. Mech. Med. Biol.*, 2015, vol. 15, no. 01, pp. 1550017. DOI: 10.1142/S0219519415500177
26. Young D.F. Fluid mechanics of arterial stenosis. *J. Biomech. Eng.*, 1979, vol. 101, pp. 157–175. DOI: 10.1115/1.3426241
27. Kuchumov A.G., Khairulin A.R., Biyanov A.N., Porodikov A.A., Arutyunyan V.B., Sinelnikov Yu.S. Effectiveness of Blalock-Taussig shunt performance in the congenital heart disease children. *Russian Journal of Biomechanics*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 65–83. DOI: 10.15593/RJBiomech/2020.1.08
28. Kuchumov A.G., Khairulin A., Shmurak M., Porodikov A., Merzlyakov A. The Effects of the Mechanical Properties of Vascular Grafts and an Anisotropic Hyperelastic Aortic Model on Local Hemodynamics during Modified Blalock-Taussig Shunt Operation, Assessed Using FSI Simulation. *Materials (Basel)*, 2022, vol. 15, no. 8, pp. 2719. DOI: 10.3390/ma15082719

Kuchumov A.G., Kamaltdinov M.R., Khairulin A.R., Kochergin M.V., Shmurak M.I. Patient-specific 0D–3D modeling of blood flow in newborns to predict risks of complications after surgery. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 159–167. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.15.eng

Получена: 23.08.2022

Одобрена: 03.10.2022

Принята к публикации: 18.12.2022

# МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 613.6: 502.3: 616.097  
DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.16



Научная статья

## РИСК ФОРМИРОВАНИЯ АЛЛЕРГИИ И ЕЕ ИММУННЫЕ ФЕНОТИПЫ У ДЕТЕЙ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА *MMP9 Q279R*

К.Г. Старкова<sup>1</sup>, О.В. Долгих<sup>1</sup>, Т.А. Легостаева<sup>1</sup>, В.М. Ухабов<sup>2</sup>

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

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

*Исследования с применением современных молекулярно-генетических методов, направленных на выявление индивидуальной генетической вариативности в контексте развития аллергопатологии, представляются важным этапом реализации программ по раннему выявлению и минимизации риска формирования аллергии.*

*Выявлены особенности иммунной регуляции, ассоциированные с полиморфизмом гена *MMP9 Q279R* (rs17576) и контаминацией биосред бензолом, у детей с аллергическими заболеваниями.*

*Обследованы 33 ребенка с аллергопатологией. Группу сравнения составили 40 относительно здоровых детей. CD-маркеры определялись методом проточной цитометрии. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.*

*Результаты исследования показали, что на фоне повышенного уровня контаминации биосред бензолом наблюдается избыточное содержание IgE общего, IL-4 и TNF-α (в 1,2–4,2 раза) в группе детей с аллергопатологией относительно группы сравнения ( $p = 0,006–0,03$ ). Полиморфизм гена *MMP9 Q279R* у детей группы наблюдения отличался достоверным повышением частоты генотипов GG AG в 1,7 раза относительно соответствующих данных группы сравнения, что позволяет рассматривать аллель G гена *MMP9* в качестве маркера чувствительности у детей с аллергопатологией ( $OR = 2,34$ ; 95 % CI = 1,17–4,65). Установлено возрастание IgE общего в 2,8 раза, повышение экспрессии IL-4 и TNF-α в 1,4 и 1,3 раза соответственно у носителей вариантного аллеля G относительно обладателей гомозиготного генотипа AA в группе детей с аллергопатологией ( $p = 0,020–0,042$ ). Логистический регрессионный анализ выявил адекватность доминантной модели ( $p = 0,01$ ) и показал возможную ассоциацию носительства генотипов AG и GG *Q279R* полиморфизма гена *MMP9* с развитием аллергии ( $OR = 3,61$ ; 95 % CI = 1,34–9,71).*

*Риск формирования аллергии, сопряженной с контаминацией биосред бензолом и полиморфизмом гена матриксной металлопротеиназы *MMP9* (rs17576), у обладателей аллеля G увеличивается в 2,1 раза по сравнению с носителями AA-генотипа ( $RR = 2,08$ ; 95 % CI = 1,13–3,83), что позволяет рассматривать аллель G гена *MMP9 Q279R* в качестве маркера чувствительности у детей с аллергопатологией.*

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, *MMP9 Q279R*, маркеры гиперчувствительности, полимеразная цепная реакция, доминантная модель, CD-маркеры, риск формирования аллергии, IL-4, TNF-α.

С начала XX в. распространенность аллергопатологии постоянно растет, так что показатели сенсибилизации к одному или нескольким распространенным аллергенам среди населения во всем

мире в настоящее время приближаются к 40–50 %. Аллергические (атопические) заболевания возникают в результате взаимодействия между индивидуальной генетической предрасположенностью и

© Старкова К.Г., Долгих О.В., Легостаева Т.А., Ухабов В.М., 2022

**Старкова Ксения Геннадьевна** – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией иммунологии и аллергологии (e-mail: skg@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5162-9234>).

**Долгих Олег Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики (e-mail: oleg@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>).

**Легостаева Татьяна Андреевна** – врач клинической лабораторной диагностики (e-mail: ms.legota@mail.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1368-9703>).

**Ухабов Виктор Максимович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены (e-mail: arbuzovatr@mail.ru; тел.: 8 (342) 235-11-35; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-7850>).

воздействием факторов окружающей среды, которое способствовало резкому росту этой тенденции за последние пять десятилетий. Применение близнецового метода показало, что генетический вклад в аллергические заболевания составляет около 50 % с оценкой наследуемости в 33–95 % [1, 2]. Поэтому научные исследования с использованием современных молекулярно-генетических методов, направленных на выявление индивидуальной генетической вариабельности в контексте развития аллергопатологии, представляются важным этапом реализации программ по раннему выявлению и предотвращению риска развития данной группы заболеваний [3, 4].

Матриксные металлопротеиназы относятся к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, которые играют важную роль в процессах тканевого ремоделирования и деградации различных белков во внеклеточном матриксе, способны воздействовать на биологически активные молекулы и регулировать клеточные и сигнальные пути как при нормальных физиологических условиях, так и при патологических процессах. Желатиназа В (*MMP-9*) является основным участником протеолитической деградации внеклеточного матрикса, а также множества нематриксных белков, модулируя эмбриональный рост и развитие, ангиогенез, сосудистые заболевания, воспаление, инфекционные процессы, опухолевую прогрессию, различные аспекты иммунного ответа, апоптоз, клеточную пролиферацию, дифференцировку и миграцию иммунных клеток, высвобождая цитокины и факторы роста [5, 6]. Высокая степень полиморфности генов матриксных металлопротеиназ и носительство различных аллельных вариантов, определяющих уровень ферментативной активности, а также внешние факторы, способствующие реализации наследственной информации (например, ароматические углеводороды), могут рассматриваться в качестве потенциальных участников патологических процессов, в том числе и аллергических (атопических) заболеваний [7, 8].

**Цель исследования** – выявить особенности иммунной регуляции, ассоциированной с *Q279R* полиморфизмом гена *MMP9* (rs17576) и контаминацией биосред бензолом, у детей с аллергическими заболеваниями.

**Материалы и методы.** Проведено обследование детского населения школьного возраста, проживающего в Уральском регионе, группу наблюдения составили 33 ребенка (средний возраст  $12,0 \pm 0,5$  г.; 15 мальчиков и 18 девочек) с диагнозами атопического дерматита, аллергического контактного дерматита, аллергического ринита, астмы с преобладанием аллергического компонента. В группу сравнения вошли 40 относительно здоровых детей (средний возраст  $12,8 \pm 0,45$  г.; 13 мальчиков и 27 девочек). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, этнической принадлежности ( $p < 0,05$ ).

Все законные представители обследованных детей подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.) и одобрено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Присутствие ароматических углеводородов (бензол) в биосредах детей определяли газохроматографическим методом на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором «Кристалл 5000» (Россия). Соотношение основных популяций лейкоцитов определяли на гематологическом анализаторе Drew-3 (США). Фракции лимфоцитов по мембранным CD-маркерам определяли на проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) на панелях меченых моноклональных антител с помощью универсальной программы CellQuestPro, суммарно регистрируя не менее 10 тысяч событий. Уровни IgE общего, интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-10), интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ) определяли иммуноферментным методом на анализаторе ELx808IU (BioTek, США) с помощью коммерческих тест-систем («Вектор-Бест», «Хема», Россия) согласно методике производителя.

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ) или количества (%). Достоверность различий между группами определяли по средним значениям согласно *t*-критерию Стьюдента, различия считали значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Биоматериал для генетического анализа получали со слизистой оболочки ротоглотки, ДНК выделяли сорбентным методом. Полиморфизм матриксной металлопротеиназы-9 *MMP9 Q279R* (rs17576) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на термоциклере CFX96 (Bio-Rad, США) с применением наборов «SNP-скрин» («Синтол», Россия). Полученные данные обрабатывали с помощью программы «Ген Эксперт», частоты генотипов рассчитывали по равновесию Харди – Вайнберга. Достоверность межгрупповых различий определяли по критерию хи-квадрат ( $\chi^2$ ) при уровне значимости  $p < 0,05$ , данные по частотам аллелей анализировали методом логистического регрессионного анализа с расчетом отношения шансов *OR* (odds ratio) и 95%-ного доверительного интервала (95 % *CI*), а также относительно-го риска *RR* (relative risk) и 95%-ного доверительного интервала (95 % *CI*).

Исследования проводили в соответствии со стандартами организации и методическими указаниями.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты химико-аналитических исследований позволили уста-

новить повышенный уровень контаминации крови бензолом у детей группы наблюдения, превышающий аналогичные значения в группе сравнения в 2,7 раза (группа наблюдения –  $0,000566 \pm 0,00015$  мкг/см<sup>3</sup>; группа сравнения –  $0,000213 \pm 0,00011$  мкг/см<sup>3</sup>;  $p = 0,024$ ). Выявлен повышенный уровень специфической чувствительности к бензолу по критерию содержания специфических IgG к бензолу у 78,8 % детей группы наблюдения относительно референтного уровня ( $p = 0,000$ ), который превышал значения показателей группы сравнения в 1,8 раза (группа наблюдения –  $0,378 \pm 0,051$  усл. ед.; группа сравнения –  $0,208 \pm 0,036$  усл. ед.; референтный уровень  $< 0,015$  усл. ед.).

Результаты обследования детей группы наблюдения показали изменение регуляторных иммунных показателей (табл. 1), определяемое соотношением основных популяций иммунокомпетентных клеток при повышении абсолютного количества лейкоцитов в 1,2 раза, эозинофилов – в 1,9 раза и возрастании эозинофильно-лимфоцитарного индекса – в 2,1 раза ( $p = 0,002–0,014$ ). Выявлено повышение популяций CD3<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов на 15 и 11 % соответственно относительно показателей группы сравнения ( $p = 0,032–0,043$ ).

Отмечено повышение уровня общей сенсибилизации по критерию содержания IgE общего в группе детей с аллергопатологией в 4,2 раза относительно данных группы сравнения ( $p = 0,006$ ). Изменения маркеров цитокиновой иммунной регуляции выявлены по содержанию IL-4 и TNF- $\alpha$  с повышением показателей в среднем в 1,6 и 1,2 раза соответственно ( $p = 0,013–0,03$ ).

Результаты генетического анализа (табл. 2) продемонстрировали особенности распределения аллелей и генотипов Q279R полиморфизма гена MMP9 у детей с аллергическими заболеваниями с повышением частоты вариантного гомозиготного генотипа GG и гетерозиготного генотипа AG в 1,7 раза относительно данных группы сравнения ( $p = 0,03$ ). При этом аллель G Q279R полиморфизма гена MMP9 может рассматриваться в качестве маркера чувствительности и фактора риска развития аллергопатологии у детей ( $OR = 2,34$ ; 95 %  $CI = 1,17–4,65$ ), в то время как аллель A выступает в качестве протективного фактора и сопряжен с минимизацией риска формирования аллергии ( $OR = 0,43$ ; 95 %  $CI = 0,22–0,85$ ). Логистический регрессионный анализ выявил адекватность доминантной модели ( $p = 0,01$ ) и показал возможную ассоциацию носительства генотипов AG и GG Q279R полиморфизма гена MMP9 с развитием аллергических заболеваний ( $OR = 3,61$ ; 95 %  $CI = 1,34–9,71$ ). Распределение частот аллелей и генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ( $\chi^2 = 0,01–1,16$ ;  $p = 0,28–0,9$ ).

При оценке генотип-ассоциированных изменений иммунной регуляции в группе наблюдения детей с аллергическими заболеваниями в зависимости от Q279R полиморфного варианта гена MMP9 (табл. 3) выявлено достоверное увеличение относительного количества эозинофилов в 1,6 раза, возрастание маркера сенсибилизации IgE общего в 2,8 раза, повышение цитокиновых медиаторов IL-4 и TNF- $\alpha$  в 1,4 и 1,3 раза соответственно у носителей вариантного аллеля G относительно обладателей гомозиготного генотипа AA ( $p = 0,020–0,042$ ).

Таблица 1

Особенности иммунного профиля обследованных детей с аллергическими заболеваниями

Показатель	Референтный уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения	$p$
Лейкоциты, $10^9/\text{дм}^3$	3,9–6	$6,36 \pm 0,68$	$5,41 \pm 0,37$	0,014
Эозинофилы, шт.	35–350	$263,94 \pm 78,81$	$142,18 \pm 37,64$	0,008
Эозинофилы, %	0–3	$4,03 \pm 0,96$	$2,6 \pm 0,64$	0,014
CD19 <sup>+</sup> -лимфоциты, $10^9/\text{дм}^3$	0,09–0,66	$0,29 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,03$	0,422
CD19 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	6–25	$12,46 \pm 1,39$	$12,6 \pm 1,15$	0,874
CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты, $10^9/\text{дм}^3$	0,69–2,54	$1,63 \pm 0,17$	$1,42 \pm 0,09$	0,032
CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	55–84	$66,7 \pm 2,60$	$66,15 \pm 1,983$	0,737
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты, $10^9/\text{дм}^3$	0,41–1,59	$0,89 \pm 0,11$	$0,76 \pm 0,06$	0,043
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	31–60	$36,15 \pm 2,48$	$35,65 \pm 2,13$	0,760
IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup>	0–99,9	$181,39 \pm 94,68$	$43,11 \pm 20,82$	0,006
IL-10, пг/см <sup>3</sup>	0–20	$4,10 \pm 1,77$	$3,16 \pm 0,73$	0,317
IL-1 $\beta$ , пг/см <sup>3</sup>	0–11	$3,23 \pm 1,11$	$1,87 \pm 1,19$	0,060
IL-4, пг/см <sup>3</sup>	0–4	$1,9 \pm 0,36$	$1,20 \pm 0,25$	0,013
IL-6, пг/см <sup>3</sup>	0–10	$2,50 \pm 0,92$	$1,51 \pm 0,41$	0,890
INF- $\gamma$ , пг/см <sup>3</sup>	0–10	$3,44 \pm 2,41$	$1,57 \pm 0,32$	0,126
TNF- $\alpha$ , пг/см <sup>3</sup>	0–6	$2,11 \pm 0,26$	$1,7 \pm 0,26$	0,030

Примечание:  $p$  – уровень значимости различий группы наблюдения с группой сравнения по  $t$ -критерию Стьюдента.

Таблица 2

Особенности генетического полиморфизма *MMP9 Q279R* у обследованных детей с аллергическими заболеваниями

Генотип, аллель	Группа наблюдения, %	Группа сравнения, %	$\chi^2$	$p$	OR (95 % CI)
Кодоминантная модель					
AA	27,3	57,5	6,71	0,03	0,28 (0,10–0,75)
AG	51,5	30,0			2,48 (0,95–6,48)
GG	21,2	12,5			1,88 (0,54–6,61)
Мультипликативная модель					
A	53,0	72,5	5,93	0,01	0,43 (0,22–0,85)
G	47,0	27,5			2,34 (1,17–4,65)
Доминантная модель					
AA	27,3	57,5	6,71	0,01	0,28 (0,10–0,75)
AG+GG	72,7	42,5			3,61 (1,34–9,71)
Рецессивная модель					
AA+AG	78,8	87,5	1,0	0,32	0,53 (0,15–1,86)
GG	21,2	12,5			1,88 (0,54–6,61)

Примечание: *p* – уровень значимости межгрупповых различий;  $\chi^2$  – критерий хи-квадрат; OR – отношение шансов; 95 % CI – доверительный интервал.

Таблица 3

Показатели иммунорегуляции детей с аллергическими заболеваниями, ассоциированные с генотипами *MMP9 Q279R*

Показатель	Референтный уровень	Генотип		<i>p</i>
		AG+GG	AA	
Лейкоциты, $10^9/\text{дм}^3$	3,9–6	$6,15 \pm 0,62$	$6,93 \pm 2,15$	0,440
Эозинофилы, шт.	35–350	$292,54 \pm 105,68$	$187,67 \pm 70,99$	0,098
Эозинофилы, %	0–3	$4,5 \pm 1,26$	$2,78 \pm 0,84$	0,023
CD19 <sup>+</sup> -лимфоциты, $10^9/\text{дм}^3$	0,09–0,66	$0,28 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,11$	0,349
CD19 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	6–25	$11,79 \pm 1,52$	$14,22 \pm 3,41$	0,153
CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты, $10^9/\text{дм}^3$	0,69–2,54	$1,65 \pm 0,17$	$1,57 \pm 0,50$	0,750
CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	55–84	$67,5 \pm 2,28$	$64,56 \pm 8,54$	0,464
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты, $10^9/\text{дм}^3$	0,41–1,59	$0,90 \pm 0,12$	$0,854 \pm 0,30$	0,769
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	31–60	$36,63 \pm 2,96$	$34,89 \pm 5,56$	0,550
IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup>	0–99,9	$219,96 \pm 128,29$	$78,55 \pm 45,36$	0,042
IL-10, пг/см <sup>3</sup>	0–20	$4,58 \pm 2,46$	$2,88 \pm 1,18$	0,207
IL-1 $\beta$ , пг/см <sup>3</sup>	0–11	$3,71 \pm 1,57$	$2,25 \pm 1,59$	0,117
IL-4, пг/см <sup>3</sup>	0–4	$2,08 \pm 0,47$	$1,44 \pm 0,29$	0,020
IL-6, пг/см <sup>3</sup>	0–10	$2,37 \pm 0,81$	$2,91 \pm 3,37$	0,723
INF- $\gamma$ , пг/см <sup>3</sup>	0–10	$4,05 \pm 3,37$	$1,89 \pm 1,26$	0,229
TNF- $\alpha$ , пг/см <sup>3</sup>	0–6	$2,24 \pm 0,30$	$1,69 \pm 0,45$	0,031

Примечание: *p* – уровень значимости различий группы наблюдения с группой сравнения по *t*-критерию Стьюдента.

Сравнительный анализ показателей иммунного и аллергического статуса у детей с аллергопатологией, ассоциированной с аллелем *G*, относительно обладателей генотипа *AA Q279R* полиморфного варианта гена *MMP9* позволил верифицировать тесты (эозинофилы, IgE общий, IL-4 и TNF- $\alpha$ ) и механизм (деградация внеклеточного матрикса) формирования аллергии, сопряженной с полиморфизмом гена матриксной металлопротеиназы *Q279R MMP9* (rs17576), риск возникновения которой в условиях контаминации биосред бензолом у обладателей аллеля *G* возрастает в 2,1 раза по сравнению с носителями *AA*-генотипа ( $RR = 2,08$ ; 95 % CI = 1,13–3,83).

Негативные эффекты ароматических углеводородов, в частности бензола, на показатели иммунной реактивности связаны с иммуотоксическим действием, степень выраженности которого определяется функциональными особенностями иммунокомпетентных клеток и стадией иммунного ответа. В результате контаминации биосред бензолом и дальнейших процессов его метаболизма возможно усугубление симптомов аллергии при активации, с одной стороны, развития окислительного стресса, а с другой стороны, стимуляции Th2-опосредованных процессов через усиление продукции IgE и IL-4 [9–11].

Известно, что механизмы формирования аллергических заболеваний ассоциированы с нарушениями иммунной регуляции, несбалансированной активацией аллерген-специфических Th2-клонов, синтезом В-лимфоцитами IgE, инфильтрацией и активацией эозинофилов, базофилов и тучных клеток в очаге воспаления, мигрирующих через стенки капиллярных сосудов и интерстиций, что предъявляет особые требования к детерминированным матриксными металлопротеиназами процессам деградации внеклеточного матрикса [12, 13]. Считается, что *MMP9* играет ключевую роль в ремоделировании и восстановлении тканей посредством деградации коллагена IV и V типов и эластина, что может способствовать миграции клеток. Однако в настоящее время биологические функции этих ферментов значительно расширены.

Матриксные металлопротеиназы играют ключевую роль в развитии иммунных клеток, эффекторной функции, миграции и лиганд-рецепторных взаимодействиях, влияя на иммунные ответы, в том числе через регуляцию сигнальных путей цитокиновых рецепторов (TNF- $\alpha$ , IL-6), связанных с развитием воспалительных процессов. Исследования на мышиных моделях с дефицитом *MMP* показывают, что в частности *MMP9* секретируется воспалительными клетками после контакта с аллергеном и в ответ на сигнальные стимулы Th2-цитокинов, способствуя рекрутированию воспалительных клеток через мобилизацию провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста [14, 15]. Так, при астме эти медиаторы стимулируют выход воспалительных клеток из тканей в просвет дыхательных путей. *MMP* также способствуют гиперреактивности дыхательных путей и ремоделированию внеклеточного матрикса, влияя на сокращение гладких мышц, инвазию фибробластов и подслизистое накопление коллагена. *MMP*-индуцированная регуляция передачи клеточных сигналов посредством протеолитического отщепления и активации ключевых факторов роста, таких как TGF- $\beta$ , стимулирует пролиферацию клеток дыхательных путей и модулирует выработку матрикса, способствуя развитию фиброза. Кроме того, *MMP9* играет ключевую роль в инфильтрации эозинофилов через базальную мембрану в стенки дыхательных путей при астме и последующей индукции гиперреактивности. Уровни *MMP9* в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с астмой повышены и коррелируют со снижением легочной функции и другими маркерами воспаления, такими как IL-4 / IL-10 [16, 17].

Исследования показывают, что особую роль в поддержании аллергического воспаления со структурными фиброзными изменениями и интенсивной клеточной инфильтрацией у пациентов с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом также играет *MMP9*, уровни экспрессии кото-

рой и содержание в плазме крови достоверно выше [18, 19].

Ген *MMP9* локализован в 20q11.2-q13.1 хромосоме и состоит из 13 экзонов. Полиморфизм *Q279R* гена *MMP9* (rs17576) расположен в шестом экзоне в области коллагенсвязывающего домена фермента и связан с заменой аденина А на гуанин G в положении 836 (836 A/G), в результате незаряженная аминокислота глутамин Q заменяется положительно заряженной аминокислотой аргинином R (*p.Gln279Arg*). Этот полиморфизм потенциально влияет на биологические свойства конечного белкового продукта, изменяя трехмерную структуру белка, что повышает аффинность к субстрату и эффективность связывания и в условиях изменения ферментативной активности *MMP9* может потенцировать развитие патологических процессов, ассоциированных с повышенной функциональной активностью фермента [20, 21]. Исследования показывают, что вариант 279R (G аллель) увеличивает активность *MMP9* и ассоциирован с возрастанием риска сердечно-сосудистой патологии, астмы, хронической обструктивной болезни легких [22, 23].

Аллергические заболевания становятся одними из самых распространенных хронических заболеваний в современном обществе, своевременная диагностика и подбор адекватных стратегий лечения которых представляют серьезную проблему для здравоохранения в XXI в., поскольку недостаточная терапия приводит к значительному снижению работоспособности, влияя на здоровье и качество жизни людей. Существует необходимость всестороннего научного исследования возможных дополнительных и альтернативных подходов, которые позволят реализовать персонализированное направление в медицине с детальным изучением отдельных патогенетических звеньев и индивидуальной чувствительности организма на основе применения молекулярно-генетических методов прогнозирования и мониторинга развития заболевания [3, 24–26].

**Выводы.** Выполненное обследование детского населения с аллергопатологией показало нарушения иммунных регуляторных показателей на фоне повышения уровня контаминации биосред бензолом, связанные с изменением соотношения основных лейкоцитарных фракций, повышением эозинофильно-лимфоцитарного индекса, возрастанием уровня гиперчувствительности и цитокиновых иммунных медиаторов, которые указывают на Th2-направленный сдвиг иммунного гомеостаза. Показаны ассоциации полиморфизма гена *MMP9 Q279R* с риском развития аллергических заболеваний, при этом аллель G может рассматриваться в качестве маркера чувствительности у детей с аллергопатологией ( $OR = 2,34$ ; 95 %  $CI = 1,17-4,65$ ), а риск формирования аллергии у обладателей аллеля G увеличивается в 2,1 раза по сравнению с носителями AA-генотипа



( $RR = 2,08$ ; 95 %  $CI = 1,13-3,83$ ). Таким образом, полиморфизм гена *MMP9 Q279R* (rs17576) у детей с проявлениями аллергии сопряжен с дисбалансом цитокинового профиля, а его аллель *G* ассоциирован с риском ( $RR = 2,1$ ) формирования аллергии и может рассматриваться в качестве маркера чувствительности для задач ранней диагностики и профилактики

атопических процессов у детей в условиях контаминации биосред бензолом.

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

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

### Список литературы

1. Li J., Zhang Y., Zhang L. Discovering susceptibility genes for allergic rhinitis and allergy using a genome-wide association study strategy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 33–40. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000124
2. Epigenetics and the environment in airway disease: asthma and allergic rhinitis / A. Long, B. Bunning, V. Sampath, R.H. DeKruyff, K.C. Nadeau // *AEMB series. Epigenetics in Allergy and Autoimmunity.* – 2020. – Vol. 1253. – P. 153–181. DOI: 10.1007/978-981-15-3449-2\_6
3. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Долгих О.В. Геномные, транскриптомные и протеомные технологии как современный инструмент диагностики нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов окружающей среды // *Гигиена и санитария.* – 2020. – Т. 99, № 1. – С. 6–12. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-6-12
4. Identification of gene biomarkers with expression profiles in patients with allergic rhinitis / Y. Hao, B. Wang, J. Zhao, P. Wang, Y. Zhao, X. Wang, Y. Zhao, L. Zhang // *Allergy Asthma Clinical Immunology.* – 2022. – Vol. 18. – P. 20. DOI: 10.1186/s13223-022-00656-4
5. Матриксные металлопротеиназы: структура, функции и генетический полиморфизм / А.С. Шадрина, И.В. Терешкина, Я.З. Плиева, Д.Н. Кушлинский, Д.О. Уткин, А.А. Морозов, М.Л. Филипенко, Н.Е. Кушлинский // *Патогенез.* – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 14–23.
6. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Chapter One – Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2017. – Vol. 147. – P. 1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005
7. Dataset of allele and genotype frequencies of the three functionally significant polymorphisms of the MMP genes in Russian patients with primary open-angle glaucoma, essential hypertension and peptic ulcer / O. Minyaylo, D. Starikova, M. Moskalenko, I. Ponomarenko, E. Reshetnikov, V. Dvornyk, M. Churnosov // *Data in brief.* – 2020. – Vol. 31. – P. 106004. DOI: 10.1016/j.dib.2020.106004
8. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии / А.С. Шадрина, Я.З. Плиева, Д.Н. Кушлинский, А.А. Морозов, М.Л. Филипенко, В.Л. Чанг, Н.Е. Кушлинский // *Альманах клинической медицины.* – 2017. – Т. 45, № 4. – С. 266–279. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279
9. Влияние бензола на иммунную систему и некоторые механизмы его действия / И.В. Михайлова, А.И. Смолягин, С.И. Красиков, А.В. Караулов // *Иммунология.* – 2014. – Т. 35, № 1. – С. 51–55.
10. Association between benzene exposure, serum levels of cytokines and hematological measures in Chinese workers: A cross-sectional study / J. Wang, X. Guo, Y. Chen, W. Zhang, J. Ren, A. Gao // *Ecotoxicology and environmental safety.* – 2021. – Vol. 207. – P. 111562. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111562
11. Oxidative stress is associated with atopic indices in relation to childhood rhinitis and asthma / C.Y.W. Choo, K.-W. Yeh, J.-L. Huang, K.-W. Su, M.-H. Tsai, M.-C. Hua, S.-L. Liao, S.-H. Lai [et al.] // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2021. – Vol. 54, № 3. – P. 466–473. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.01.009
12. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии // *РМЖ. Медицинское обозрение.* – 2021. – № 1. – С. 32–37. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37
13. Fingleton B. Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* – 2017. – Vol. 1864, № 11, Pt A. – P. 2036–2042. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.010
14. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е.В. Маркелова, В.В. Здор, А.Л. Романчук, О.Н. Бирко // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2016. – № 2. – С. 11–22. DOI: 10.14427/jipai.2016.2.11
15. Bajbouj K., Ramakrishnan R.K., Hamid Q. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and its implications in asthma // *J. Immunol. Res.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 6645072. DOI: 10.1155/2021/6645072
16. Exhaled breath condensate MMP-9 level and its relationship with asthma severity and interleukin-4/10 levels in children / G.B. Karakoc, A. Yukselen, M. Yilmaz, D.U. Altintas, S.G. Kendirli // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2012. – Vol. 108, № 5. – P. 300–304. DOI: 10.1016/j.anai.2012.02.019
17. Ingram J., Kraft M. Metalloproteinases as modulators of allergic asthma: therapeutic perspectives // *Metalloproteinases In Medicine.* – 2015. – Vol. 2. – P. 61–74. DOI: 10.2147/MNM.S63614
18. Expression and roles of MMP-2, MMP-9, MMP-13, TIMP-1 and TIMP-2 in allergic nasal mucosa / S. Mori, R. Pawankar, C. Ozu, M. Nonaka, T. Yagi, K. Okubo // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2012. – Vol. 4, № 4. – P. 231–239. DOI: 10.4168/aa.2012.4.4.231
19. Exploration of the potential mechanism of the common differentially expressed genes in psoriasis and atopic dermatitis / Z. Zhou, L. Meng, Y. Cai, W. Yan, Y. Bai, J. Chen // *BioMed Res. Int.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 1177299. DOI: 10.1155/2022/1177299
20. Airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: the role of matrix metalloproteinase-9 / K. Grzela, M. Litwiniuk, W. Zagorska, T. Grzela // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.).* – 2016. – Vol. 64, № 1. – P. 47–55. DOI: 10.1007/s00005-015-0345-y

21. Association of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) polymorphisms with asthma risk: a meta-analysis / F. Zou, J. Zhang, G. Xiang, H. Jiao, H. Gao // *Can. Respir. J.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 9260495. DOI: 10.1155/2019/9260495
22. Matrix metalloproteinase-9 (279R/Q) polymorphism is associated with clinical severity and airflow limitation in Tunisian patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. Bchir, H.B. Nasr, I.R. Hakim, A.B. Anes, S. Yacoub, A. Garrouch, M. Benzarti, B. Bauvois [et al.] // *Mol. Diagn. Ther.* – 2015. – Vol. 19, № 6. – P. 375–387. DOI: 10.1007/s40291-015-0163-2
23. Polymorphic variants 279R and 668Q augment activity of matrix metalloproteinase-9 in breath condensates of children with asthma / K. Grzela, W. Zagórska, A. Krejner, M. Litwiniuk, A. Zawadzka-Krajewska, M. Kulus, T. Grzela // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. – 2016. – Vol. 65, № 2. – P. 183–187. DOI: 10.1007/s00005-016-0412-z
24. Гурьянова С.В. Интегрированные подходы в диагностике и терапии аллергических заболеваний // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 75–85. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-75-85
25. Научные принципы применения биомаркеров в медико-экологических исследованиях (обзор литературы) / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.П. Чашин, А.Б. Гудков // *Экология человека*. – 2019. – Т. 26, № 9. – С. 4–14. DOI: 10.33396/1728-0869-2019-9-4-14
26. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Nikonoshina N.A. Conditions of aerogenic exposition to benzol and genetic status as factors of formation of immune profile features in men with vegetative regulation impairments // 20th International Multidisciplinary Scientific GeoConference – SGEM 2020. Conference Proceedings. – 2020. – P. 73–80.

*Риск формирования аллергии и ее иммунные фенотипы у детей с полиморфизмом гена MMP9 Q279R / К.Г. Старкова, О.В. Долгих, Т.А. Легостаева, В.М. Ухабов // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 168–176. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.16*

UDC 613.6: 502.3: 616.097

DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.16.eng



Research article

## RISK OF ALLERGY AND ITS IMMUNE PHENOTYPES IN CHILDREN WITH *MMP9 Q279R* GENE POLYMORPHISM

K.G. Starkova<sup>1</sup>, O.V. Dolgikh<sup>1</sup>, T.A. Legostaeva<sup>1</sup>, V.M. Ukhov<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614000, Russian Federation

*Scientific research with its focus on allergic diseases relies on up-to-date molecular-genetic methods for identifying individual genetic variability; it seems an important stage in the implementation of programs with their aim to early detect and mitigate risks of such diseases.*

*In this study, our aim was to identify features of immune regulation associated with Q279R MMP9 gene polymorphism (rs17576) and benzene contamination in biological media in children with allergic diseases.*

*The test group included 33 children with allergic diseases; the reference group consisted of 40 relatively healthy children. CD-markers were identified with flow cytometry. Genotyping was performed with a real-time polymerase chain reaction.*

© Starkova K.G., Dolgikh O.V., Legostaeva T.A., Ukhov V.M., 2022

**Ksenia G. Starkova** – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory for Immunology and Allergology (e-mail: skg@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5162-9234>).

**Oleg V. Dolgikh** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods (e-mail: oleg@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>).

**Tatyana A. Legostaeva** – doctor of the Laboratory for Clinical Diagnostics (e-mail: ms.legota@mail.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1368-9703>).

**Viktor M. Ukhov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Common Hygiene and Human Ecology Department (e-mail: arbuzovatk@mail.ru; tel.: +7 (342) 235-11-35; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-7850>).

The research revealed elevated levels of total IgE, IL-4 and TNF $\alpha$  under elevated benzene contamination in biological media that were by 1.2–4.2 times higher in the examined children with allergic diseases than in the reference group ( $p = 0.006–0.03$ ). *Q279R* *MMP9* gene polymorphism in children from the test group had authentically more frequent occurrence of the GG and AG genotypes, by 1.7 times higher than in the reference group. This allows considering the allele G of the *MMP9* gene as a sensitivity marker in children with allergic diseases ( $OR = 2.34$ ; 95 %  $CI = 1.17–4.65$ ). We established a growth by 2.8 times in total IgE level and greater IL-4 and TNF $\alpha$  expression, by 1.4 and 1.3 times accordingly, in carriers of the allele G against those carrying the homozygote AA genotype among the examined children with allergic diseases ( $p = 0.020–0.042$ ). Logistic regression analysis established the adequacy of the dominant model ( $p = 0.01$ ) and revealed a possible association between carriage of the AG and GG genotypes of *Q279R* *MMP9* gene polymorphism and developing allergy ( $OR = 3.61$ ; 95 %  $CI = 1.34–9.71$ ).

A risk of developing allergy combined with benzene contamination in biological media and gene polymorphism of matrix metalloproteinase *MMP9* (rs17576) is by 2.1 times higher for the allele G carriers against the AA genotype carriers ( $RR = 2.08$ ; 95 %  $CI = 1.13–3.83$ ). This allows considering the allele G of the *MMP9 Q279R* gene as a sensitivity marker in children with allergic diseases.

**Keywords:** genetic polymorphism, *MMP9 Q279R*, hypersensitivity markers, polymerase chain reaction, dominant model, CD-markers, a risk of developing allergy, IL-4, TNF $\alpha$ .

## References

- Li J., Zhang Y., Zhang L. Discovering susceptibility genes for allergic rhinitis and allergy using a genome-wide association study strategy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 33–40. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000124
- Long A., Bunning B., Sampath V., DeKruyff R.H., Nadeau K.C. Epigenetics and the environment in airway disease: asthma and allergic rhinitis. *AEMB series. Epigenetics in Allergy and Autoimmunity*, 2020, vol. 1253, pp. 153–181. DOI: 10.1007/978-981-15-3449-2\_6
- Zaitseva N.V., Zemlianova M.A., Dolgikh O.V. Genomic, transcriptomic and proteomic technologies as a modern tool for diagnostics of health disorders associated with the impact of environmental factors. *Gigiena i sanitariya*, 2020, vol. 99, no. 1, pp. 6–12. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-6-12 (in Russian).
- Hao Y., Wang B., Zhao J., Wang P., Zhao Y., Wang X., Zhao Y., Zhang L. Identification of gene biomarkers with expression profiles in patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clinical Immunology*, 2022, vol. 18, pp. 20. DOI: 10.1186/s13223-022-00656-4
- Shadrina A.S., Tereshkina I.V., Plieva Ya.Z., Kushlinsky D.N., Utkin D.O., Morozov A.A., Filipenko M.L., Kushlinsky N.E. Matrix metalloproteinases: structure, functions and genetic polymorphism. *Patogenez*, 2017, vol. 15, no. 2, pp. 14–23 (in Russian).
- Cui N., Hu M., Khalil R.A. Chapter One – Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2017, vol. 147, pp. 1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005
- Minyaylo O., Starikova D., Moskalenko M., Ponomarenko I., Reshetnikov E., Dvornyk V., Churnosov M. Dataset of allele and genotype frequencies of the three functionally significant polymorphisms of the MMP genes in Russian patients with primary open-angle glaucoma, essential hypertension and peptic ulcer. *Data in brief*, 2020, vol. 31, pp. 106004. DOI: 10.1016/j.dib.2020.106004
- Shadrina A.S., Plieva Y.Z., Kushlinskiy D.N., Morozov A.A., Filipenko M.L., Chang V.L., Kushlinskii N.E. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 2017, vol. 45, no. 4, pp. 266–279. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279 (in Russian).
- Mikhylova I.V., Smolyagin A.I., Krasikov S.I., Karaulov A.V. Impact of benzene on the immune system and some of the mechanisms of its action. *Immunologiya*, 2014, vol. 35, no. 1, pp. 51–55 (in Russian).
- Wang J., Guo X., Chen Y., Zhang W., Ren J., Gao A. Association between benzene exposure, serum levels of cytokines and hematological measures in Chinese workers: A cross-sectional study. *Ecotoxicology and environmental safety*, 2021, vol. 207, pp. 111562. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111562
- Choo C.Y.W., Yeh K.-W., Huang J.-L., Su K.-W., Tsai M.-H., Hua M.-C., Liao S.-L., Lai S.-H. [et al.]. Oxidative stress is associated with atopic indices in relation to childhood rhinitis and asthma. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2021, vol. 54, no. 3, pp. 466–473. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.01.009
- Simbirtsev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *Russian Medical Inquiry*, 2021, vol. 5, no. 1, pp. 32–37. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37
- Fingleton B. Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.*, 2017, vol. 1864, no. 11, pt A, pp. 2036–2042. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.010
- Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*, 2016, no. 2, pp. 11–22. DOI: 10.14427/jipai.2016.2.11 (in Russian).
- Bajbouj K., Ramakrishnan R.K., Hamid Q. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and its implications in asthma. *J. Immunol. Res.*, 2021, vol. 2021, pp. 6645072. DOI: 10.1155/2021/6645072
- Karakoc G.B., Yukselen A., Yilmaz M., Altintas D.U., Kendirli S.G. Exhaled breath condensate MMP-9 level and its relationship with asthma severity and interleukin-4/10 levels in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2012, vol. 108, no. 5, pp. 300–304. DOI: 10.1016/j.anai.2012.02.019
- Ingram J., Kraft M. Metalloproteinases as modulators of allergic asthma: therapeutic perspectives. *Metalloproteinases In Medicine*, 2015, vol. 2, pp. 61–74. DOI: 10.2147/MNM.S63614

18. Mori S., Pawankar R., Ozu C., Nonaka M., Yagi T., Okubo K. Expression and roles of MMP-2, MMP-9, MMP-13, TIMP-1 and TIMP-2 in allergic nasal mucosa. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2012, vol. 4, no. 4, pp. 231–239. DOI: 10.4168/aa.2012.4.4.231
19. Zhou Z., Meng L., Cai Y., Yan W., Bai Y., Chen J. Exploration of the potential mechanism of the common differentially expressed genes in psoriasis and atopic dermatitis. *BioMed. Res. Int.*, 2022, vol. 2022, pp. 1177299. DOI: 10.1155/2022/1177299
20. Grzela K., Litwiniuk M., Zagorska W., Grzela T. Airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: the role of matrix metalloproteinase-9. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*, 2016, vol. 64, no. 1, pp. 47–55. DOI: 10.1007/s00005-015-0345-y
21. Zou F., Zhang J., Xiang G., Jiao H., Gao H. Association of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) polymorphisms with asthma risk: a meta-analysis. *Can. Respir. J.*, 2019, vol. 2019, pp. 9260495. DOI: 10.1155/2019/9260495
22. Bchir S., Nasr H.B., Hakim I.R., Anes A.B., Yacoub S., Garrouch A., Benzarti M., Bauvois B. [et al.]. Matrix metalloproteinase-9 (279R/Q) polymorphism is associated with clinical severity and airflow limitation in Tunisian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mol. Diagn. Ther.*, 2015, vol. 19, no. 6, pp. 375–387. DOI: 10.1007/s40291-015-0163-2
23. Grzela K., Zagorska W., Krejner A., Litwiniuk M., Zawadzka-Krajewska A., Kulus M., Grzela T. Polymorphic variants 279R and 668Q augment activity of matrix metalloproteinase-9 in breath condensates of children with asthma. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*, 2016, vol. 65, no. 2, pp. 183–187. DOI: 10.1007/s00005-016-0412-z
24. Guryanova S.V. Integrated approaches in diagnostics and therapy of allergic diseases. *Vestnik Rossiiskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 75–85. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-75-85 (in Russian).
25. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Chashchin V.P., Gudkov A.B. Scientific principles of use of biomarkers in medico-ecological studies (review). *Ekologiya cheloveka*, 2019, vol. 26, no. 9, pp. 4–14. DOI: 10.33396/1728-0869-2019-9-4-14 (in Russian).
26. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Nikonoshina N.A. Conditions of aerogenic exposition to benzol and genetic status as factors of formation of immune profile features in men with vegetative regulation impairments. *20th International Multidisciplinary Scientific GeoConference – SGEM 2020. Conference Proceedings*, 2020, pp. 73–80.

*Starkova K.G., Dolgikh O.V., Legostaeva T.A., Ukhov V.M. Risk of allergy and its immune phenotypes in children with MMP9 Q279R gene polymorphism. Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 168–176. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.16.eng

Получена: 15.09.2022

Одобрена: 22.11.2022

Принята к публикации: 18.12.2022

УДК 616.36-008.6:612.6.05  
DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.17

Читать  
онлайн



Научная статья

## ОЦЕНКА РИСКА НАРУШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА БУТИЛОВОГО КАУЧУКА С УЧЕТОМ АНАЛИЗА ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА rs1052133 ГЕНА *OGG1*

Э.Р. Кудояров<sup>1</sup>, Д.О. Каримов<sup>1</sup>, А.Б. Бакиров<sup>1,2</sup>, Г.Ф. Мухаммадиева<sup>1</sup>,  
Л.К. Каримова<sup>1</sup>, Р.Р. Галимова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Россия, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

*Несмотря на строгий контроль за содержанием вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны на современных нефтехимических производствах, химический фактор остается одним из основных факторов рабочей среды и может оказывать негативное влияние на состояние здоровья работников, в том числе увеличивая риск развития общесоматических заболеваний. В связи с этим актуальной задачей медицины труда является профилактика хронических неинфекционных заболеваний у работников на химических производствах путем своевременного выявления лиц групп риска, в том числе на основании анализа генетических особенностей организма работника.*

*Представлено научное исследование, проведенное с добровольным участием 140 работников основных профессий современного производства бутилового каучука в рамках периодического медицинского осмотра с использованием современных гигиенических, клиничко-лабораторных и генетических методов. В ходе исследования выполнена гигиеническая оценка химического фактора на производстве, исследованы гематологические и биохимические показатели крови работников, определены генетический статус по полиморфному варианту rs1052133 гена *OGG1* и выраженность разрывов ДНК.*

*В результате исследования выявлено негативное воздействие химического фактора на здоровье работников основных профессий на основании отклонений показателей биохимического анализа крови, включающего определение индикаторных ферментов, и повреждения ДНК. На основании исследований сформирована группа риска по состоянию гепатобилиарной системы. Для сохранения здоровья работников необходимо проведение профилактических мероприятий, включающих обеспечение безопасных условий труда по химическому фактору, своевременное выявление лиц групп риска и реабилитационные мероприятия.*

**Ключевые слова:** здоровье, работники, кровь, печень, полиморфный вариант, ген *OGG1*, разрывы ДНК, профилактическая медицина.

© Кудояров Э.Р., Каримов Д.О., Бакиров А.Б., Мухаммадиева Г.Ф., Каримова Л.К., Галимова Р.Р., 2022

**Кудояров Эльдар Ренатович** – младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: ekudoyarov@gmail.com; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>).

**Каримов Денис Олегович** – кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: karimovdo@gmail.com; тел.: 8 (347) 255-19-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>).

**Бакиров Ахат Бариевич** – доктор медицинских наук, профессор, советник директора, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО (e-mail: fbun@uniimtech.ru; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6593-2704>).

**Мухаммадиева Гузель Фанисовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных (e-mail: ufniimt@mail.ru; тел.: 8 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>).

**Каримова Лилия Казымовна** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела медицины труда (e-mail: iao-karimova@rambler.ru; тел.: 8 (347) 255-57-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9859-8260>).

**Галимова Расима Расиховна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела медицины труда, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО (e-mail: rasima75@mail.ru; тел.: 8 (347) 255-30-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4658-545X>).

Многие химические вещества, используемые в промышленности, способны нарушать такие биологические процессы в клетках, как синтез и модификация биомолекул, клеточное дыхание, метаболические превращения, внутриядерные процессы, процессы передачи клеточных сигналов [1–4]. Поступление ксенобиотиков в организм человека часто приводит к образованию активных форм кислорода, которые ускоряют процесс перекисного окисления липидов, прежде всего нарушая морфофункциональные свойства клеток с активным метаболизмом, одними из которых являются гепатоциты [5–8]. Как следствие токсического действия химических веществ, в том числе и в малых количествах, в печени происходят цитотоксические и холестатические повреждения [8–19].

Окисление биомолекул в печени стимулирует увеличение числа нейтрофилов в крови, которые в совокупности с другими непаренхимными клетками печени являются существенным источником прооксидантных химических соединений, повреждающих ДНК остальных клеток [8, 20]. К настоящему времени из источников в научной литературе известно об изменениях в молекулах ДНК лейкоцитов, проявляющихся в форме разрывов, аббераций хромосом, увеличения доли модифицированных оснований, микроядер и сестринских хроматидных обменов у работников, контактирующих с токсичными веществами, в том числе в нефтехимических производствах [21–23].

Одним из факторов риска является снижение активности репарации вследствие существования полиморфных вариантов в специализированной группе генов [24, 25]. Ген *OGG1* человека (хромосома 3, короткое плечо p25.3, 9749944–9788246 п.н., плюс-цепь) кодирует белок 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазу (молекулярная масса 38782 Да, 345 аминокислот), который участвует в репарации двухцепочечных молекул ДНК путем разрезания по остаткам 8-оксогуанина из нуклеотидной цепи ДНК и удаления 7,8-дигидро-8-оксогуанина и 2,6-диамино-4-гидрокси-5-N-метилформамидопиримидина [26]<sup>1</sup>. Продукты гена *OGG1* участвуют в патогенезе многих заболеваний, в том числе заболеваний гепатобилиарной системы: холангиокарциномы, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), цирроза печени, рака желчного пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы<sup>2</sup>.

В случае замены аллеля С на аллель G в полиморфном варианте rs1052133 гена *OGG1* наблюдается изменение в белковой последовательности 326 аминокислотного остатка серина на остаток цистеина, что может быть связано с развитием гепатоцеллюлярной карциномы [27]. У пациентов с хро-

ническим гепатитом С и гепатоцеллюлярной карциномой наряду с наличием 8-оксогуанина в моче были значительно выше частоты генотипа GG (Cys/Cys) и аллеля G по гену *OGG1*, в отличие от группы сравнения [28]. Предполагаемое снижение активности репарации может быть связано, прежде всего, с димеризацией гомозиготного рецессивного варианта (GG) фермента *OGG1* и его устойчивостью к стимуляции белком APE1 (AP-эндонуклеаза 1), который также участвует в репарации [29]. По другим сведениям, наличие доминантного гомозиготного генотипа CC ассоциировано с развитием рака легких и онкозаболеваний в области головы и шеи у курящих лиц, что, вероятно, связано в данном варианте генотипа с высоким уровнем активности фермента *OGG1* [30].

За последние годы не менее важным становится применение метода ДНК-«комет» для исследования состояния здоровья человека. В ходе реализации проекта hCOMET Европейской группой по валидации метода ДНК-«комет», поддержанного в 2016 г. Европейской кооперацией науки и технологии, была продолжена разработка международной базы данных ComNet (с 2011 г.), содержащей сведения об исследовании ДНК-«комет» человека с 1999 по 2019 г. [31].

Изучение молекулярно-генетических повреждений и их репарация у работников, подвергающихся воздействию вредных веществ на производстве, является актуальным направлением научного исследования, так как позволяет выявлять значимые повреждения ДНК на самых ранних сроках развития токсического процесса.

**Цель исследования** – изучить связь полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* с формированием состояния гепатобилиарной системы у работников производства бутилового каучука.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено при добровольном участии 107 работников (мужчины), проходивших углубленный медицинский осмотр, из одного предприятия, специализирующегося на производстве бутилового каучука, возраст которых составил от 21 до 66 лет. В качестве группы сравнения были выбраны 33 инженерно-технических работника производства, которые не подвергались воздействию химического фактора производства и имели тот же возраст. С каждым работником было оформлено добровольное информированное согласие.

Работники, не подвергавшиеся воздействию химического фактора в процессе трудовой деятельности и включенные в группу сравнения, не отличались по значениям среднего возраста и стажа от работников основных профессий ( $p > 0,05$ ). Сформи-

<sup>1</sup> O15527. *OGG1\_HUMAN* [Электронный ресурс] // UniProt: freely accessible resource of protein sequence and functional information. – URL: <https://www.uniprot.org/uniprot/O15527> (дата обращения: 20.06.2022).

<sup>2</sup> *OGG1* [Электронный ресурс] // MalaCards: human disease database. – URL: <https://www.malacards.org/search/results?query=ogg1> (дата обращения: 12.07.2022).

рованные группы не имеют статистически значимых различий по возрасту и стажу при сравнении с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок ( $p > 0,05$ ). Среди 107 работников представлены следующие профессии: 31,78 % – аппаратчики, 34,58 % – слесари по ремонту технологического оборудования (РТО), 33,64 % – слесари по контрольно-измерительным приборам и автоматике (КИПиА).

Санитарно-гигиенические исследования выполнены с применением утвержденных методик в соответствии с нормативными актами. Клинические исследования биохимических показателей крови выполнены с использованием стандартизированных и унифицированных методов лабораторной диагностики на автоматическом анализаторе Humolyzer-900 Plus<sup>3</sup>. Подсчет форменных элементов крови, в том числе измерение концентрации гемоглобина, проводился на гематологическом анализаторе DREW-3 (Drew Scientific, США). Определение скорости оседания эритроцитов осуществлялось по методу Панченкова.

Лейкоциты были выделены из крови работников методом экстракции в градиенте фиколла (1,077 г/см<sup>3</sup>, «ПанЭко», Россия). Из 100 мкл свежее выделенной клеточной суспензии были приготовлены микропрепараты лейкоцитов в 1%-ной легкоплавкой агарозе. Микропрепараты были погружены в охлажденный лизирующий солевой раствор (pH = 10) на 1,5–2 ч (+2...+8 °C), инкубированы в течение 20–25 мин в охлажденном щелочном буферном растворе для электрофореза (pH > 13), и далее был проведен электрофорез ДНК одиночных клеток (при напряженности 0,9–1 В/см). По окончании электрофореза микропрепараты фиксировали в этаноле, высушивали, окрашивали бромистым этидием, фотографировали с помощью микроскопа Zeiss Axio Imager.D2 (увеличение 100х) и цифровой камеры AxioCam MRc5. В каждом образце было сфотографировано не менее 150 «комет». Определение относительного содержания ДНК в хвостах «комет» (%) проводили в программе ImageJ 1.48 (Wayne Rasband).

Для анализа полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* использовалась ДНК лейкоцитов крови, выделенная с помощью набора Extract DNA Blood («Евроген», Россия). Для определения аллелей однонуклеотидного полиморфного варианта rs1052133 в последовательности ДНК гена репарации *OGG1* были сконструированы пара праймеров (прямой, обратный) и пара флуоресцентных зондов, различающихся по одному нуклеотиду, для выявления аллелей G и C.

Амплификацию и детекцию проводили на термоциклере Rotor-Gene Q (Qiagen). Специально для амплификации участка каждого гена и детекции

флуоресцентного свечения зондов были подобраны оптимальные условия реакции, при которых достигается высокий уровень свечения накопленного продукта. Полученные кривые накопления флуоресцентного свечения были проанализированы в программе Rotor-Gene 6000 Series Software.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена в программе SPSS Statistics 25.0.

**Результаты и их обсуждение.** Бутиловый каучук является одним из важнейших продуктов нефтехимического синтеза, используемых в различных отраслях экономики. В технологии производства бутилового каучука присутствуют химические вещества с общетоксическим, раздражающим и гепатотропным действием.

На производстве бутилового каучука на работников воздействует комплекс вредных факторов рабочей среды, среди которых ведущим является химический. Химический фактор обусловлен поступлением химических веществ, обладающих общетоксическим, раздражающим, наркотическим и гепатотропным действием, в рабочую зону с последующим проникновением в организм работника при вдыхании и при контакте с кожей. Основными химическими веществами на производстве бутилового каучука являются олефины (в том числе бутадиен, этилен, изобутилен) и алканы (метан, пропан, бутан, пентан), метил хлористый, ароматические углеводороды (бензол, толуол).

Условия труда аппаратчиков на производстве бутилового каучука по химическому фактору (хлористый метил, ароматические углеводороды) соответствовали классу 3.2. Наиболее интенсивное загрязнение воздуха рабочей зоны отмечено при выполнении некоторых газоопасных работ (отбор технологических проб, чистка и ремонт оборудования). В ходе химического анализа воздуха рабочей зоны на рабочих местах слесарей РТО выявлено, что при текущем ремонте концентрации предельных углеводородов, как правило, не превышали ПДК. Содержание непредельных углеводородов достигало 2 ПДК (35–39 % проб), а хлористого метила – до 3 ПДК (80 % отобранных проб). При проведении капитального ремонта со вскрытием корпусов аппаратов и трубопроводов наблюдался максимальный подъем содержания хлористого метила в воздухе рабочей зоны слесарей РТО – до 4 ПДК, что дало основание для оценки химического фактора на их рабочих местах как соответствующего классам 3.2–3.3. В воздухе рабочей зоны слесарей КИПиА не было зарегистрировано превышений ПДК нормируемых химических веществ, что позволило оценить их условия труда по химическому фактору как допустимые (класс 2).

Наличие вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны обусловило значимость исследо-

<sup>3</sup> Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 798 с.

вания гематологических и биохимических показателей крови работников, результаты которого представлены в табл. 1.

По результатам, полученным в ходе исследования гематологических и биохимических показателей, стоит отметить выраженное изменение негативного характера в показателях индикаторных ферментов печени у слесарей по ремонту технологического оборудования и аппаратчиков, по отношению к группе сравнения (см. табл. 1). Наиболее выраженным изменением, по отношению к группе сравнения, является повышение в 1,5 раза активности аланинаминотрансферазы у слесарей РТО и аппаратчиков ( $p < 0,05$ ). В группе слесарей КИПиА статистически значимых отличий по гематологическим и биохимическим показателям крови от группы сравнения не выявлено ( $p > 0,05$ ). Кроме того, обнаружено статистически значимое повышение в 1,1–1,4 раза среднего содержания ДНК в хвосте «кометы», в отличие от группы сравнения, во всех профессиональных группах работников, контактирующих с гепатотропными химическими веществами, что указывает на наличие повышенной химиче-

ской нагрузки (табл. 2). Медианное содержание ДНК в хвосте «кометы» было повышено в 1,3–1,4 раза у слесарей РТО и аппаратчиков, по отношению к группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Также средняя представленность «комет» с повреждениями более 5 % ДНК у слесарей РТО в 2,2 раза превышала аналогичное значение в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

По результатам амплификации участка гена *OGG1* было рассчитано отношение шансов для оценки риска нарушения репарации при наличии определенного генотипа полиморфного варианта rs1052133 у работников основных профессий. Обнаружено, что рисковым фактором является наличие рецессивного аллеля G в полиморфном варианте rs1052133 у аппаратчиков (ОШ = 4,464; 95 % ДИ: 1,564–12,744), слесарей РТО (ОШ = 5,134; 95 % ДИ: 1,820–14,481) и слесарей КИПиА (ОШ = 3,906; 95 % ДИ: 1,391–10,969) по отношению к группе сравнения (табл. 3).

Риски снижения репарации ДНК могут быть связаны прежде всего с димеризацией гомозиготного рецессивного варианта (GG) фермента *OGG1*, что представлено в литературе [29].

Таблица 1

Гематологические и биохимические показатели крови работников нефтехимического предприятия

Показатель	Аппаратчики	Слесари РТО	Слесари КИПиА	Группа сравнения
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$7,41 \pm 2,36$	$7,47 \pm 1,43^*$	$6,47 \pm 1,34$	$6,46 \pm 1,22$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$5,03 \pm 0,34$	$5,18 \pm 0,52$	$5,12 \pm 0,45$	$4,98 \pm 0,39$
Гемоглобин, г/л	$138,79 \pm 8,83$	$144,43 \pm 7,41$	$140,28 \pm 3,82$	$141,48 \pm 5,67$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$227,38 \pm 36,19$	$225,70 \pm 39,10$	$212,33 \pm 32,93$	$218,36 \pm 33,17$
СОЭ, мм/ч	$6,94 \pm 3,83$	$7,30 \pm 2,71$	$6,06 \pm 1,12$	$6,67 \pm 1,43$
АСТ, Ед/л	$25,24 \pm 3,26$	$25,84 \pm 3,11^*$	$22,78 \pm 1,76$	$23,85 \pm 2,96$
АЛТ, Ед/л	$28,88 \pm 4,26^*$	$29,68 \pm 3,33^*$	$18,94 \pm 2,53$	$19,76 \pm 2,50$
Коэффициент де Ритиса	$0,89 \pm 0,16^*$	$0,88 \pm 0,14^*$	$1,21 \pm 0,08$	$1,21 \pm 0,07$
ГГТП, Ед/л	$25,49 \pm 1,50$	$26,08 \pm 1,57^*$	$24,70 \pm 1,61$	$24,53 \pm 1,59$
ЩФ, Ед/л	$89,65 \pm 5,49^*$	$90,86 \pm 3,03^*$	$73,33 \pm 3,35$	$72,21 \pm 4,57$
Холестерин, ммоль/л	$4,86 \pm 0,63^*$	$5,22 \pm 0,44^*$	$4,35 \pm 0,63$	$4,06 \pm 0,40$
Глюкоза, ммоль/л	$4,89 \pm 0,35$	$5,02 \pm 0,65$	$5,06 \pm 0,34$	$4,91 \pm 0,40$
Билирубин общий, мкмоль/л	$11,24 \pm 5,32$	$11,62 \pm 6,05$	$11,03 \pm 3,32$	$10,81 \pm 3,81$

Примечание: \* – статистически значимое различие с группой сравнения ( $p < 0,05$ ); СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ГГТП –  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Таблица 2

Показатели разрывов ДНК лейкоцитов периферической крови работников нефтехимического предприятия

Группа	Среднее содержание ДНК в хвосте «кометы» $\pm$ стандартное отклонение, %	Медианное содержание ДНК в хвосте «кометы» (межквартильный интервал 25–75), %	Средняя представленность «комет» с повреждениями более 5 % ДНК в хвосте $\pm$ стандартная ошибка среднего, %
Слесари РТО	$4,43 \pm 1,31^*$	3,69 (2,92–3,98) *	$27,30 \pm 3,80^*$
Аппаратчики	$4,09 \pm 0,73^*$	3,45 (3,10–3,86) *	$15,59 \pm 3,43$
Слесари КИПиА	$3,45 \pm 0,80^*$	2,85 (2,46–3,25)	$14,96 \pm 2,08$
Группа сравнения	$3,28 \pm 0,50$	2,73 (2,38–2,94)	$12,36 \pm 5,16$

Примечание: \* – статистически значимое различие с группой сравнения по критерию Краскела – Уоллиса ( $p < 0,05$ ).



Таблица 3

Риски влияния аллели G полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* на репарацию ДНК у работников, контактирующих с гепатотропными веществами

Профессия	Отношение шансов	95 % ДИ
Слесари РТО	5,134	1,820–14,481
Аппаратчики	4,464	1,564–12,744
Слесари КИПиА	3,906	1,391–10,969

Таким образом, при наличии аллеля G в полиморфном варианте rs1052133 гена *OGG1* работники, имеющие изменения негативного характера в активностях индикаторных ферментов и показателях повреждений ДНК, могут быть отнесены к группе риска и взяты под динамическое медицинское наблюдение.

#### Выводы:

1. Химический фактор на рабочих местах, представленный вредными веществами преимущественно общетоксического и гепатотропного действия, оценен у аппаратчиков как вредный класс 2-й степени, у слесарей по ремонту технологического оборудования – вредный класс 3-й степени.

2. Выявленные отклонения в состоянии здоровья у работников с профессиями «аппаратчик» или «слесарь по ремонту технологического оборудования» в виде значимого повышения активностей таких индикаторных ферментов, как аспартат- и аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, по отношению к груп-

пе сравнения указывают на развитие нарушений гепатобилиарной системы под воздействием вредных веществ.

3. В результате определения показателей разрывов ДНК лейкоцитов в периферической крови работников обнаружено повышение поврежденности ДНК, что может использоваться в качестве биологического маркера негативного воздействия вредных веществ в условиях нефтехимических производств.

4. По полиморфным вариантам rs1052133 гена *OGG1* в результате проведенных генетических исследований к группам риска по состоянию гепатобилиарной системы отнесены работники, имеющие в генотипе рецессивный аллель G (ОШ = 4,474; 95 % ДИ: 1,848–10,835).

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

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

#### Список литературы

- Weber L.W.D., Boll M., Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model // Crit. Rev. Toxicol. – 2003. – Vol. 33, № 2. – P. 105–136. DOI: 10.1080/713611034
- Döring B., Petzinger E. Phase 0 and phase III transport in various organs: combined concept of phases in xenobiotic transport and metabolism // Drug Metab. Rev. – 2014. – Vol. 46, № 3. – P. 261–282. DOI: 10.3109/03602532.2014.882353
- In vivo imaging of systemic transport and elimination of xenobiotics and endogenous molecules in mice / R. Reif, A. Ghallab, L. Beattie, G. Günther, L. Kuepfer, P.M. Kaye, J.G. Hengstler // Arch. Toxicol. – 2017. – Vol. 91, № 3. – P. 1335–1352. DOI: 10.1007/s00204-016-1906-5
- Xu C., Li C.Y.-T., Kong A.-N.T. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics // Arch. Pharm. Res. – 2005. – Vol. 28, № 3. – P. 249–268. DOI: 10.1007/BF02977789
- Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Окислительный стресс и повреждение печени при химических воздействиях. – Уфа: Мир печати, 2010. – 176 с.
- Свободнорадикальное окисление и старение / В.Х. Хавинсон, В.А. Бакиров, А.В. Арутюнян, В.В. Малинин. – СПб: Наука. Ленинградское отделение, 2003. – 328 с.
- Клинико-биохимические и генетические маркеры токсического поражения печени на производствах нефтехимии / Р.Р. Галимова, Э.Т. Валеева, Г.В. Тимашева, А.Б. Бакиров, Л.И. Селезнева, Л.К. Каримова, Л.М. Карамова. – Уфа: ФБУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека, 2012. – 35 с.
- Alcoholic, nonalcoholic, and toxicant-associated steatohepatitis: mechanistic similarities and differences / S. Joshi-Barve, I. Kirpich, M.C. Cave, L.S. Marsano, C.J. McClain // Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 1, № 4. – P. 356–367. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.05.006
- Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 114, № 2. – P. 147–152. DOI: 10.1172/JCI22422
- Alison M.R. Liver stem cells: implications for hepatocarcinogenesis // Stem Cell Rev. – 2005. – Vol. 1, № 3. – P. 253–260. DOI: 10.1385/SCR:1:3:253
- Idilman I.S., Ozdeniz I., Karcaaltincaba M. Hepatic steatosis: etiology, patterns, and quantification // Semin. Ultrasound CT MR. – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 501–510. DOI: 10.1053/j.sult.2016.08.003
- Non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: The molecular pathways / D. Mezale, I. Strumfa, A. Vanags, M. Mezals, I. Fridrihsone, B. Strumfs, D. Balodis // Liver Cirrhosis – Update and Current Challenges / ed. by G. Tsoulfas. – London: InTech, 2017. – P. 1–35. DOI: 10.5772/intechopen.68771
- Bile acids affect liver mitochondrial bioenergetics: possible relevance for cholestasis therapy / A.P. Rolo, P.J. Oliveira, A.J. Moreno, C.M. Palmeira // Toxicol. Sci. – 2000. – Vol. 57, № 1. – P. 177–185. DOI: 10.1093/toxsci/57.1.177

14. Caro A.A., Cederbaum A.I. Oxidative stress, toxicology and pharmacology of CYP2E1 // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 27–42. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121704
15. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo / F.C. McGillicuddy, M. de la Llera Moya, C.C. Hinkle, M.R. Joshi, E.H. Chiquoine, J.T. Billheimer, G.H. Rothblat, M.P. Reilly // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, № 8. – P. 1135–1145. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.810721
16. Liver and biliary problems in cystic fibrosis / C. Colombo, P.M. Battezzati, M. Strazzabosco, M. Podda // *Semin. Liver Dis.* – 1998. – Vol. 18, № 3. – P. 227–235. DOI: 10.1055/s-2007-1007159
17. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease / T. Pérez Fernández, P. López Serrano, E. Tomás, M.L. Gutiérrez, J.L. Lledó, G. Cacho, C. Santander, C.M. Fernández Rodríguez // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2004. – Vol. 96, № 1. – P. 60–73. DOI: 10.4321/s1130-01082004000100008
18. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 25. – P. 7683–7708. DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7683
19. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease / P.L.M. Jansen, A. Ghallab, N. Vartak, R. Reif, F.G. Schaap, J. Hampe, J.G. Hengstler // *Hepatology.* – 2017. – Vol. 65, № 2. – P. 722–738. DOI: 10.1002/hep.28965
20. Henkel R.R., Solomon M.C. Jr. Chapter 1.5 – Leucocytes as a cause of oxidative stress // *Oxydants, antioxydants and impact of the oxidative status in male reproduction* / ed. by R. Henkel, L. Samanta, A. Agarwal. – London: Elsevier, Academic Press, 2019. – P. 37–44. DOI: 10.1016/B978-0-12-812501-4.00005-5
21. Valverde M., Rojas E. Chapter 11. Comet assay in human biomonitoring // *The Comet Assay in Toxicology: Edition 2.* – 2017. – Vol. 30. – P. 264–313. DOI: 10.1039/9781782622895-00264
22. Biomonitoring of genotoxic risk in workers in a rubber factory: Comparison of the Comet assay with cytogenetic methods and immunology / M. Somorovská, E. Szabová, P. Vodička, J. Tulinská, M. Barančoková, R. Fábry, A. Lísková, Z. Riegerová [et al.] // *Mutat. Res.* – 1999. – Vol. 445, № 2. – P. 181–192. DOI: 10.1016/s1383-5718(99)00125-4
23. A comprehensive analysis of plausible genotoxic covariates among workers of a polyvinyl chloride plant exposed to vinyl chloride monomer / A.K. Kumar, V. Balachandar, M. Arun, S.A.K.M. Ahamed, S.S. Kumar, B. Balamuralikrishnan, K. Sankar, K. Sasikala // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 652–658. DOI: 10.1007/s00244-012-9857-1
24. Boiteux S., Radicella J.P. The human *OGG1* gene: structure, functions, and its implication in the process of carcinogenesis // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2000. – Vol. 377, № 1. – P. 1–8. DOI: 10.1006/abbi.2000.1773
25. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine in relation to *XRCC1* rs25487 G/A (Arg399Gln) and *OGG1* rs1052133 C/G (Ser326Cys) DNA repair genes polymorphisms in patients with chronic hepatitis C and related hepatocellular carcinoma / A.A. Mahmoud, M.H. Hassan, A.A. Ghweil, A. Abdelrahman, A.N. Mohammad, H.H. Ameen // *Cancer Manag. Res.* – 2019. – Vol. 11. – P. 5343–5351. DOI: 10.2147/CMAR.S209112
26. Sampath H., Lloyd R.S. Roles of *OGG1* in transcriptional regulation and maintenance of metabolic homeostasis // *DNA Repair.* – 2019. – Vol. 81. – P. 102667. DOI: 10.1016/j.dnarep.2019.102667
27. Guo J., Yang J., Li Y. Association of *hOGG1* Ser326Cys polymorphism with susceptibility to hepatocellular carcinoma // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 6. – P. 8977–8985.
28. Association between the *OGG1* Ser326Cys polymorphism and cancer risk: Evidence from 152 case-control studies / H. Zou, Q. Li, W. Xia, Y. Liu, X. Wei, D. Wang // *J. Cancer.* – 2016. – Vol. 7, № 10. – P. 1273–1280. DOI: 10.7150/jca.15035
29. Hill J.W., Evans M.K. Dimerization and opposite base-dependent catalytic impairment of polymorphic S326C *OGG1* glycosylase // *Nucleic Acids Res.* – 2006. – Vol. 34, № 5. – P. 1620–1632. DOI: 10.1093/nar/gkl060
30. Multiple pathway-based genetic variations associated with tobacco related multiple primary neoplasms / A. Kotnis, J. Namkung, S. Kannan, N. Jayakrupakar, T. Park, R. Sarin, R. Mulherkar // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. e30013. DOI: 10.1371/journal.pone.0030013
31. The hCOMET project: International database comparison of results with the comet assay in human biomonitoring. Baseline frequency of DNA damage and effect of main confounders / M. Milić, M. Ceppi, M. Bruzzone, A. Azqueta, G. Brunborg, R. Godschalk, G. Koppen, S. Langie [et al.] // *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* – 2021. – Vol. 787. – P. 108371. DOI: 10.1016/j.mrrev.2021.108371

Оценка риска нарушения состояния гепатобилиарной системы у работников производства бутилового каучука с учетом анализа полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* / Э.Р. Кудояров, Д.О. Каримов, А.Б. Бакиров, Г.Ф. Мухаммадиева, Л.К. Каримова, Р.Р. Галимова // *Анализ риска здоровью.* – 2022. – № 4. – С. 177–185. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.17



## Research article

**ASSESSING RISKS OF FUNCTIONAL DISORDERS OF HEPATOBILIARY SYSTEM IN WORKERS EMPLOYED AT BUTYL RUBBER PRODUCTION ALLOWING FOR ANALYSIS OF THE *OGG1* GENE POLYMORPHIC VARIANT rs1052133****E.R. Kudoyarov<sup>1</sup>, D.O. Karimov<sup>1</sup>, A.B. Bakirov<sup>1,2</sup>, G.F. Mukhammadieva<sup>1</sup>, L.K. Karimova<sup>1</sup>, R.R. Galimova<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 94 Stepana Kuvykina Str., Ufa, 450106, Russian Federation<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, 3 Lenina Str., Ufa, 450008, Russian Federation

*Contemporary petrochemical productions maintain strict control over contents of adverse chemicals in workplace air. Despite that, the chemical factor remains one of the major harmful occupational factors and can produce adverse effects on workers' health by increasing, among other things, risks of general somatic diseases. Given that, prevention of chronic non-communicable diseases in workers employed at chemical productions remains a vital challenge for occupational medicine. A way to tackle it is to timely detect risk groups relying on, among other things, analysis of workers' genetic peculiarities.*

*This article presents a study with 140 volunteers participating in it; they had basic occupations required at contemporary butyl rubber production. It was conducted within a periodical medical examination that involved using up-to-date hygienic, clinical-laboratory and genetic methods. The study included hygienic assessment of the chemical factor at the analyzed production, examination of hematologic and biochemical blood indicators, identification of workers' genetic status as per the rs1052133 polymorphic variant of the *OGG1* gene and the severity of DNA breaks.*

*The study revealed adverse effects produced by the chemical factors on health of workers with basic occupations based on deviations in biochemical blood indicators obtained by tests that included indicator enzyme identification, and DNA damage. Following the study results, a risk group was created as per the state of the hepatobiliary system. To preserve workers' health, it is necessary to implement certain preventive measures that include providing safe working conditions as regards the chemical factor, timely detection of risk groups and rehabilitation activities.*

**Keywords:** health, workers, blood, liver, polymorphic variant, *OGG1* gene, DNA breaks, preventive medicine.

**References**

1. Weber L.W.D., Boll M., Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2003, vol. 33, no. 2, pp. 105–136. DOI: 10.1080/713611034
2. Döring B., Petzinger E. Phase 0 and phase III transport in various organs: combined concept of phases in xenobiotic transport and metabolism. *Drug Metab. Rev.*, 2014, vol. 46, no. 3, pp. 261–282. DOI: 10.3109/03602532.2014.882353

© Kudoyarov E.R., Karimov D.O., Bakirov A.B., Mukhammadieva G.F., Karimova L.K., Galimova R.R., 2022

**Eldar R. Kudoyarov** – Junior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: ekudoyarov@gmail.com; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>).

**Denis O. Karimov** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: karimovdo@gmail.com; tel.: +7 (347) 255-19-48; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>).

**Akhat B. Bakirov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, director's adviser; Head of the Department of Therapy and Occupational Diseases with the course of additional training for work (e-mail: fbun@uniimtech.ru; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6593-2704>).

**Guzel F. Mukhammadieva** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinics for Laboratory Animals (e-mail: ufnimt@mail.ru; tel.: +7 (347) 255-19-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787>).

**Liliya K. Karimova** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher at the Occupational Medicine Department (e-mail: iao-karimova@rambler.ru; tel.: +7 (347) 255-57-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9859-8260>).

**Rasima R. Galimova** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Occupational Medicine Department; Associate Professor at the Department of Therapy and Occupational Diseases with the course of additional training for work (e-mail: rasima75@mail.ru; tel.: +7 (347) 255-30-57; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4658-545X>).

3. Reif R, Ghallab A., Beattie L., Günther G., Kuepfer L., Kaye P.M., Hengstler J.G. In vivo imaging of systemic transport and elimination of xenobiotics and endogenous molecules in mice. *Arch. Toxicol.*, 2017, vol. 91, no. 3, pp. 1335–1352. DOI: 10.1007/s00204-016-1906-5
4. Xu C., Li C.Y.-T., Kong A.-N.T. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch. Pharm. Res.*, 2005, vol. 28, no. 3, pp. 249–268. DOI: 10.1007/BF02977789
5. Myshkin V.A., Bakirov A.B. Okislitel'nyi stress i povrezhdenie pecheni pri khimicheskikh vozdeistviyakh [Oxidative stress and liver damage from chemical exposures]. Ufa, Mir pechati, 2010, 176 p. (in Russian).
6. Khavinson V.Kh., Barinov V.A., Arutyunyan A.V., Malinin V.V. Svobodnoradikal'noe okislenie i starenie [Free radical oxidation and aging]. St. Petersburg, Nauka, 2003, 327 p. (in Russian).
7. Galimova R.R., Valeeva E.T., Timasheva G.V., Bakirov A.B., Selezneva L.I., Karimova L.K., Karamova L.M. Kliniko-biokhimicheskie i geneticheskie markery toksicheskogo porazheniya pecheni na proizvodstvakh neftekhimii [Clinical, biochemical and genetic markers of toxic liver damage in petrochemical industries]. Ufa, FBUN Ufmskii NII meditsiny truda i ekologii cheloveka Publ., 2012, 35 p. (in Russian).
8. Joshi-Barve S., Kirpich I., Cave M.C., Marsano L.S., McClain C.J. Alcoholic, nonalcoholic, and toxicant-associated steatohepatitis: mechanistic similarities and differences. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, vol. 1, no. 4, pp. 356–367. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.05.006
9. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J. Clin. Invest.*, 2004, vol. 114, no. 2, pp. 147–152. DOI: 10.1172/JCI22422
10. Alison M.R. Liver stem cells: implications for hepatocarcinogenesis. *Stem Cell Rev.*, 2005, vol. 1, no. 3, pp. 253–260. DOI: 10.1385/SCR:1:3:253
11. Idilman I.S., Ozdeniz I., Karcaaltincaba M. Hepatic steatosis: etiology, patterns, and quantification. *Semin. Ultrasound CT MR*, 2016, vol. 37, no. 6, pp. 501–510. DOI: 10.1053/j.sult.2016.08.003
12. Mezale D., Strumfa I., Vanags A., Mezals M., Fridrihsone I., Strumfs B., Balodis D. Non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: The molecular pathways. *Liver Cirrhosis – Update and Current Challenges*. In: G. Tsoulfas ed. London, InTech, 2017, pp. 1–35. DOI: 10.5772/intechopen.68771
13. Rolo A.P., Oliveira P.J., Moreno A.J., Palmeira C.M. Bile acids affect liver mitochondrial bioenergetics: possible relevance for cholestasis therapy. *Toxicol. Sci.*, 2000, vol. 57, no. 1, pp. 177–185. DOI: 10.1093/toxsci/57.1.177
14. Caro A.A., Cederbaum A.I. Oxidative stress, toxicology and pharmacology of CYP2E1. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2004, vol. 44, no. 1, pp. 27–42. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121704
15. McGillicuddy F.C., de la Llera Moya M., Hinkle C.C., Joshi M.R., Chiquoine E.H., Billheimer J.T., Rothblat G.H., Reilly M.P. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation*, 2009, vol. 119, no. 8, pp. 1135–1145. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.810721
16. Colombo C., Battezzati P.M., Strazzabosco M., Podda M. Liver and biliary problems in cystic fibrosis. *Semin. Liver Dis.*, 1998, vol. 18, no. 3, pp. 227–235. DOI: 10.1055/s-2007-1007159
17. Pérez Fernández T., López Serrano P., Tomás E., Gutiérrez M.L., Lledó J.L., Cacho G., Santander C., Fernández Rodríguez C.M. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2004, vol. 96, no. 1, pp. 60–73. DOI: 10.4321/s1130-01082004000100008
18. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J. Gastroenterol.*, 2015, vol. 21, no. 25, pp. 7683–7708. DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7683
19. Jansen P.L.M., Ghallab A., Vartak N., Reif R., Schaap F.G., Hampe J., Hengstler J.G. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology*, 2017, vol. 65, no. 2, pp. 722–738. DOI: 10.1002/hep.28965
20. Henkel R.R., Solomon M.C. Chapter 1.5 – Leucocytes as a cause of oxidative stress. *Oxydants, antioxydants and impact of the oxidative status in male reproduction*. In: R. Henkel, L. Samanta, A. Agarwal eds. London, Elsevier, Academic Press, 2019, pp. 37–44. DOI: 10.1016/B978-0-12-812501-4.00005-5
21. Valverde M., Rojas E. Chapter 11. Comet assay in human biomonitoring. *The Comet Assay in Toxicology*, 2017, vol. 30, pp. 264–313. DOI: 10.1039/9781782622895-00264
22. Somorovská M., Szabová E., Vodička P., Tulinská J., Barančoková M., Fábry R., Lísková A., Riegerová Z. [et al.]. Biomonitoring of genotoxic risk in workers in a rubber factory: Comparison of the Comet assay with cytogenetic methods and immunology. *Mutat. Res.*, 1999, vol. 445, no. 2, pp. 181–192. DOI: 10.1016/S1383-5718(99)00125-4
23. Kumar A.K., Balachandar V., Arun M., Ahamed S.A.K.M., Kumar S.S., Balamuralikrishnan B., Sankar K., Sasikala K. A comprehensive analysis of plausible genotoxic covariates among workers of a polyvinyl chloride plant exposed to vinyl chloride monomer. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 2013, vol. 64, no. 4, pp. 652–658. DOI: 10.1007/s00244-012-9857-1
24. Boiteux S., Radicella J.P. The human *OGG1* gene: structure, functions, and its implication in the process of carcinogenesis. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2000, vol. 377, no. 1, pp. 1–8. DOI: 10.1006/abbi.2000.1773
25. Mahmoud A.A., Hassan M.H., Ghweil A.A., Abdelrahman A., Mohammad A.N., Ameen H.H. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine in relation to *XRCC1* rs25487 G/A (Arg399Gln) and *OGG1* rs1052133 C/G (Ser326Cys) DNA repair genes polymorphisms in patients with chronic hepatitis C and related hepatocellular carcinoma. *Cancer Manag. Res.*, 2019, vol. 11, pp. 5343–5351. DOI: 10.2147/CMAR.S209112
26. Sampath H., Lloyd R.S. Roles of *OGG1* in transcriptional regulation and maintenance of metabolic homeostasis. *DNA Repair*, 2019, vol. 81, pp. 102667. DOI: 10.1016/j.dnarep.2019.102667
27. Guo J., Yang J., Li Y. Association of h*OGG1* Ser326Cys polymorphism with susceptibility to hepatocellular carcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, vol. 8, no. 6, pp. 8977–8985.

28. Zou H., Li Q., Xia W., Liu Y., Wei X., Wang D. Association between the *OGG1* Ser326Cys polymorphism and cancer risk: Evidence from 152 case-control studies. *J. Cancer*, 2016, vol. 7, no. 10, pp. 1273–1280. DOI: 10.7150/jca.15035
29. Hill J.W., Evans M.K. Dimerization and opposite base-dependent catalytic impairment of polymorphic S326C *OGG1* glycosylase. *Nucleic Acids Res.*, 2006, vol. 34, no. 5, pp. 1620–1632. DOI: 10.1093/nar/gkl060
30. Kotnis A., Namkung J., Kannan S., Jayakrupakar N., Park T., Sarin R., Mulherkar R. Multiple pathway-based genetic variations associated with tobacco related multiple primary neoplasms. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 1, pp. e30013. DOI: 10.1371/journal.pone.0030013
31. Milić M., Ceppi M., Bruzzzone M., Azqueta A., Brunborg G., Godschalk R., Koppen G., Langie S. [et al.]. The hCOMET project: International database comparison of results with the comet assay in human biomonitoring. Baseline frequency of DNA damage and effect of main confounders. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.*, 2021, vol. 787, pp. 108371. DOI: 10.1016/j.mrrev.2021.108371

*Kudoyarov E.R., Karimov D.O., Bakirov A.B., Mukhammadiyeva G.F., Karimova L.K., Galimova R.R. Assessing risks of functional disorders of hepatobiliary system in workers employed at butyl rubber production allowing for analysis of the OGG1 gene polymorphic variant rs1052133. Health Risk Analysis, 2022, no. 4, pp. 177–185. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.17.eng*

Получена: 26.09.2022

Одобрена: 08.12.2022

Принята к публикации: 18.12.2022



Обзорная статья

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РИСКА ЗДОРОВЬЮ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ УСЛОВИЯМИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ПИТАНИЕМ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

**Т.В. Мажаева, С.Э. Дубенко, Ю.С. Чернова, И.А. Носова**Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих  
промпредприятий, Россия, г. Екатеринбург, 620014, ул. Попова, 30

В настоящее время остается актуальным изучение влияния негативных факторов окружающей среды и пищевых веществ на экспрессию генов. Цель исследования состояла в обобщении литературных данных о взаимосвязи полиморфизма генов, участвующих в детоксикации ксенобиотиков и аллергостатусе, в том числе пищевой непереносимости, у взрослого и детского населения, с рисками здоровью. Рассматривалось также влияние компонентов пищевого рациона на экспрессию генов.

Имеющиеся в публикациях научные данные свидетельствуют о влиянии полиморфизма генов *GSTP1* и *SOD* на снижение детоксикационной и антиоксидантной функции, раннее развитие аллергических, профессиональных и онкологических заболеваний при взаимодействии с вредными химическими веществами. Химиопротекторные микронутриенты пищевого рациона могут действовать не только как субстраты, но и как индукторы ферментов детоксикации. Предполагается, что наличие большого количества биологически активных веществ в средиземноморской диете может модулировать функциональную активность генов. Антигенотоксическим и антиканцерогенным эффектом обладают такие пищевые вещества, как полифенолы, флавоноиды, катехины, глюкозинолаты, витамины-антоцианы, стильбены, каротиноиды, полиамины спермидин и спермин.

С целью эффективного моделирования рациона питания перспективным направлением является использование комбинированных нутригенетических и фенотипических данных.

Представленные в обзоре литературные данные свидетельствуют об имеющихся доказательствах того, что риски для здоровья населения могут зависеть от генотипа, фенотипа и качества окружающей среды. Риски также различны в зависимости от модели питания. Моделирование питания на основе полученных знаний по нутригенетике и нутригеномике является перспективным направлением в системе управления риском неинфекционных заболеваний, в том числе онкологических, обусловленных воздействием внешнесредовых факторов.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, детоксикация, окружающая среда, фенотип, генотип, нутригенетика, нутригеномика, пищевые вещества, биологически активные вещества.

Стремительное развитие современного молекулярно-генетического направления в науке все больше привлекает ученых различных специальностей возможностью углубиться в исследования, связанные с оценкой влияния окружающей среды и образа жизни на организм человека с позиции гене-

тических предпосылок развития заболеваний. Существует множество генетических особенностей человека, обуславливающих индивидуальный ответ на воздействие среды обитания. Актуальны исследования в регионах, где в связи с развитой промышленностью имеются риски негативного воздействия

---

© Мажаева Т.В., Дубенко С.Э., Чернова Ю.С., Носова И.А., 2022

**Мажаева Татьяна Васильевна** – кандидат медицинских наук, заведующий отделом гигиены питания, качества и безопасности продукции (e-mail: mazhaeva@ymrc.ru; тел. 8 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8566-2446>).

**Дубенко Светлана Эдуардовна** – кандидат медицинских наук, врач-диетолог отдела гигиены питания, качества и безопасности продукции (e-mail: dubenko@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8008-6024>).

**Чернова Юлия Савастьяновна** – младший научный сотрудник отдела гигиены питания, качества и безопасности продукции (e-mail: chernovaus@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4248-8118>).

**Носова Ирина Анатольевна** – младший научный сотрудник отдела гигиены питания, качества и безопасности продукции (e-mail: chirkova@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2607-4097>).

факторов окружающей среды на здоровье населения, особенно детского. Распространенность аллергических заболеваний среди детей, в том числе пищевой непереносимости, в таких территориях вызывает озабоченность и требует решения вопросов выявления триггеров запуска метаболических нарушений [1–4]. Ведется работа по формированию подходов к профилактике возникновения заболеваний и сохранению гомеостаза с учетом генетических особенностей<sup>1</sup>. Однако остаются малоизученными вопросы, касающиеся одновременного влияния обычных пищевых веществ и негативных факторов окружающей среды на экспрессию генов, протеом и метаболитов. В этом обзоре мы рассмотрели публикации, посвященные исследованиям ответа организма на воздействие качества пищи и ряда факторов окружающей среды.

**Цель исследования** – обобщение имеющихся данных о взаимосвязи полиморфизма генов, участвующих в детоксикации ксенобиотиков и аллергостатусе, в том числе пищевой непереносимости, у взрослого и детского населения с рисками развития нарушений здоровья, а также влиянии компонентов пищевого рациона на экспрессию генов.

**Материалы и методы.** Проведен систематический поиск для выявления исследований по заданной теме в электронных базах данных SNPedia, PubMed, Web of Science, eLIBRARY, Scholar.google по ключевым словам. В качестве ключевых слов использовались термины: полиморфизм генов, экспрессия генов, гены класса GST, SOD, NAT, мобильный элемент, аллергии, ксенобиотики, тяжелые металлы, пища, пищевая непереносимость, эпигеномика, эпигенетика, нутригеномика, нутригенетика. Из источников литературы, включавших ключевые слова, было отобрано 396 статей для дальнейшего анализа. В данный обзор включено 73 литературных источника.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение ответа организма на воздействие окружающей среды, который в том числе зависит от генетических особенностей, остается актуальным в регионах, где в связи с развитой промышленностью имеются риски его негативного влияния на здоровье. Распространенность экологически обусловленных заболеваний, особенно среди детей, в таких территориях вызывает озабоченность и требует решения вопросов выявления триггеров запуска нарушений метаболизма [1, 5].

Как следствие, анализ литературных данных об ассоциации полиморфизма генов с факторами окружающей среды и риске развития патологических состояний в ответ на воздействие экотоксикантов является актуальным в современной гигиенической науке. Это обеспечивает эффективное управление

выявленными рисками, в том числе при помощи пищевых веществ. Также необходимо понимание влияния полиморфизма генов, отвечающих за детоксикацию и развитие заболеваний, обусловленных воздействием качества среды обитания, на изменения в иммунном ответе организма. По данным некоторых исследований, взаимодействие генов и окружающей среды может влиять на раннее формирование паттерна иммунной системы и последующее развитие аллергических заболеваний: бронхиальной астмы и атопического дерматита [6–8]. Кроме того, в настоящее время имеются убедительные доказательства того, что воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды на ребенка раннего возраста играет ключевую роль в активации или замалчивании генов путем изменения метилирования ДНК. Изменяется экспрессия генов, определяющая фенотип и риски развития заболеваний [9].

Известно, что различные виды экотоксикантов способны вызывать образование активных форм кислорода, которые за счет воспалительных процессов и сенсибилизации повреждают эпителиальные клетки дыхательной системы [10, 11]. Считается, что предрасположенность к воспалению характеризуется наследственным дефицитом эффективности процессов детоксикации. К ферментам, обладающим возможностями конъюгации многих гидрофобных и электрофильных соединений восстановленным глутатионом и детоксикации широкого спектра токсинов и канцерогенов, относятся глутатион-S-трансферазы (GST), кодирующиеся генами семейства GST [12–14].

Полиморфизм генов может привести к частичной или полной потере активности фермента глутатион-S-трансферазы. В базе SNP описано 13 однонуклеотидных полиморфизмов (Reference Sequences) гена GSTP1, 4 – GSTM1 и 3 – GSTT1, которые изучаются наиболее часто<sup>2</sup>. Поскольку GSTP1 является доминирующим GST, участвующим в детоксикации ксенобиотиков и сильно экспрессирующимся в респираторном эпителии легких [15, 16], постулируется, что измененная активность GSTP1 в бронхиальной ткани может влиять на детоксикацию ксенобиотиков, вызывая воспаление и окислительный стресс [17]. В некоторых исследованиях показано, что у субъектов с атопией, по сравнению с субъектами, не страдающими атопией, снижена частота генотипа GSTP1 Val105/Val105. У лиц с тяжелой обструкцией / гиперреактивностью бронхов наблюдалось увеличение частоты генотипа GSTP1 Ile105/Ile105 [18]. Однако в более поздних исследованиях описано, что носительство медленного варианта генотипа GSTP1 Val105/Val105 ассоциировано с астматическим воспалением [19]. В исследованиях детей младшего

<sup>1</sup> Пат. РФ RU 2691145. Способ формирования индивидуальных диетических рекомендаций на основе ДНК анализа: патент на изобретение / В.В. Волобуев, В.В. Полуновский, А.В. Цветкович, Л.А. Селедцова. – 2019.

<sup>2</sup> SNPs3D [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.snps3d.org> (дата обращения: 02.10.2022).

школьного возраста Южной Африки показан существенный защитный эффект против атопии у детей с одной или двумя копиями аллеля G глутатион-S-трансферазы GSTP1 rs 1695 [20].

Подтверждена роль генов, контролирующих антиоксидантную систему при аллергии, в ответ на воздействие загрязнений от транспорта у детей на первом году жизни. Дети с генотипами Ile105Val / Val105Val GSTP1 подвергались повышенному риску сенсibilизации к любому аллергену под влиянием повышенных уровней оксидов азота в атмосферном воздухе [21].

Токсическая нагрузка может увеличиваться при наличии вредных привычек, например курения. Имеются убедительные данные о взаимосвязи полиморфизма генов с возможностью детоксикации компонентов сигаретного дыма у курящих матерей и врожденной патологией лёгба у плода [22]. Однако малая выборка в популяционных исследованиях полиморфизмов генов является серьезной проблемой для оценки их взаимосвязи с окружающей средой, а также сенсibilизацией к распространенным аллергенам.

Недостаточная детоксикация канцерогенов, поступающих из окружающей среды, может повлиять на восприимчивость организма к данным веществам и способствовать развитию новообразований, что, в свою очередь, может зависеть от активности некоторых генов. Например, выявлено очевидное взаимодействие GSTT1-null и медленного генотипа N-ацетил-трансферазы 2 (NAT2), влияющее на развитие колоректального рака [23]. Полиморфизм гена CYP1A1 (rs1048943 аллель G и rs4646903 аллель C) может повышать риск развития колоректального рака, увеличивая уровни активированных метаболитов с высокой канцерогенностью [24]. Процесс ферментативного ацетилирования ароматических аминов (в большинстве случаев это ксенобиотики) осуществляется с помощью N-ацетилтрансфераз (NAT). Наиболее широко в литературе представлены данные исследований, посвященных изучению роли ацетилирования гистонов, обеспечивающей транскрипционную активность гена при развитии онкологических заболеваний легких и кишечника [25, 26]. Курильщики с генотипом GSTM1-null имеют высокий риск рака мочевого пузыря [27].

Полиморфизм гена GSTP1 Ala114/Val114 может приводить к более раннему развитию профессиональных заболеваний при контакте с вредными химическими веществами воздуха рабочей зоны, формировать аллерген-индуцированную астму и гиперчувствительность дыхательных путей, в то время как GSTP1 Ile105/Val105 обеспечивает защиту [28]. В источниках литературы приводятся данные об ассоциации генетических полиморфизмов Ile105Val и Ala114Val GSTP1 с офтальмопатологией у рабочих металлургического производства, контактирующих с химическим фактором и высокими температурами [29]. Показано, что GSTP1 Ile105Val может являться фактором риска как

воспалительных, так и дистрофических изменений органа зрения [30].

Немаловажное значение в процессах детоксикации играют супероксиддисмутазы (СОД), представляющие собой повсеместно распространенный класс антиоксидантных металлопротеиназ, состоящий в общей сложности из трех генетически различных изоформ, кодирующихся генами SOD1, SOD2 и SOD3. Активность изоферментов SOD1 проявляется в цитоплазме, SOD2 – в митохондриях, а SOD3 – во внеклеточном пространстве. Наиболее изучен ген SOD1, который влияет на метаболизм липидов путем ингибирования активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазы [31, 32]. У работающих в вредных условиях труда однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в генах может изменить их активность, что влияет на функцию белка или некоторые другие эффекты на молекулярном уровне. Это может привести к снижению процессов детоксикации и антиоксидантной защиты и более раннему проявлению профессиональных заболеваний и новообразований. Так, результаты исследования ассоциации профессионального воздействия свинца с возникновением опухолей головного мозга являются некоторыми доказательствами того, что свинец может вызывать мультиформную глиобластому и менингиому через механизмы окислительного повреждения [33, 34]. Генетические особенности гаплотипов SOD2 (TAA, TCA, TCG, CCG) влияют на риск развития новообразований легких во взаимосвязи со статусом курения и количеством выкуриваемых сигарет, в то же время лица с гаплотипом SOD2 TCG имеют пониженный риск аденокарциномы легких, что подтверждает гипотезу о влиянии генетического профиля на процессы детоксикации [35].

Восприимчивость к потере слуха, вызванной шумом, также может зависеть от генетических предпосылок. Исследование «случай – контроль», проведенное в китайской популяции, выявило в гене SOD1 rs2070424 фактор защиты от шумовой нагрузки у носителей аллели A, по сравнению с аллелью G [36].

Считается, что в геноме человека не менее 45 % генома представлены мобильными элементами (Transposable Elements (TEs)), которые, как показывают недавние исследования, участвуют в клеточных функциях и ремоделировании генов. TEs создают необратимые генетические повреждения, заставляя геном хозяина развивать множественные защитные механизмы, которые реализуют широкий спектр путей ингибирования, чтобы минимизировать их воздействие. Регуляция эпигенетических модификаций и ДНК-ассоциированных гистоновых белков с помощью малых РНК предназначена для подавления экспрессии TEs. Считается, что основной функцией метилирования цитозина является подавление пролиферации TEs и связанных с ней вредных мутаций. Геномное деметилирование активирует экспрессию TEs, а гипометилирование ДНК наиболее тесно связано с канцерогенезом – потенциальным нарушением



регуляции TEs [37, 38]. Загрязнение окружающей среды, в том числе тяжелыми металлами, влияет на взаимодействие TEs с геномом, усиливая негативное воздействие металлов [39].

Метаболические процессы, протекающие в организме, отражают сложный процесс взаимодействия с внешней средой. Подавляющее большинство питательных веществ поступает через желудочно-кишечный тракт, поэтому представляет интерес изучение изменения экспрессии генов в ответ на поступление различных компонентов пищи, в том числе во взаимосвязи с негативным воздействием окружающей среды. Цель таких исследований – предотвращение целого ряда заболеваний. Метаболизм ксенобиотиков связан с ферментами детоксикации. Химиопротекторные микронутриенты могут действовать не только как субстраты, но и как индукторы этих ферментов. Например, предполагается, что наличие большого количества биологически активных соединений в средиземноморской диете может модулировать функциональную активность генов GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT2 [40]. В нутригенетике довольно часто проводятся исследования изоферментов GSTP1, GSTM1, GSTT1 и NAT2. Показано, что делеционные полиморфизмы GSTM1 и GSTT1 приводят к полной потере ферментативной активности, тогда как другие SNP, такие как GSTP1 p.Ile105Val (с.313A>G) (rs1695), снижают ферментативную активность NAT2 (590G>A-rs1799930) [40–42]. Индукция фермента глутатион-S-трансферазы усиливается за счет изотиоцианатов (сульфорафана) крестоцветных, которые, включаясь в процесс биотрансформации II фазы детоксикации, активируют выведение канцерогенов и предотвращают изменения в ДНК [43]. В некоторых исследованиях была замечена связь между избытком крестоцветных в рационе и колоректальными аденомами. Выявленная закономерность между низкой активностью GSTP1 GG (A313G) и / или GSTA1 TT (C69T) и накоплением продуктов метаболизма глюкозинолатов из крестоцветных и раком, очевидно, связана с индукцией индолом-3-карбинолом (производным глюкозинолатов) экспрессии гена фазы 1-CYP1A2 и накоплением генотоксичных продуктов. При этом длительное стимулирование избытком крестоцветных не помогает нейтрализовать медленную активность глутатион-S-трансфераз [44]. Флавоноиды конъюгируются с глюкуронидом и сульфатом и выводятся с мочой и желчью. Как следствие, полиморфизмы UDP-глюкуронозилтрансферазы и сульфотрансферазы могут способствовать изменению фитохимического клиренса и эффективности флавоноидов. Генетические полиморфизмы в ферментах, которые метаболизируют фитохимические вещества, частично могут объяснить вариации риска заболеваний, а также должны рассматриваться в контексте других аспектов генетики человека [44, 45]. Среди крестоцветных, обладающих антигенотоксическим эффектом, выделяют руколу (*Eruca*

*vesicaria* subsp. *sativa*), которая содержит каротиноиды, витамин С, клетчатку, полифенолы и глюкозинолаты [46].

Потенциал диетического вмешательства в процесс воспаления раскрывается изменениями в метилировании гена GSTP1 и LINE-1 (мобильный элемент в последовательности генов, изменяющий их транскрипционную активность, относящийся к семейству ретротранспозонов в геноме человека) [47], а также в соотношении длины теломера. Механизм метилирования ДНК лежит в основе антиоксидантных и противовоспалительных эффектов функциональных компонентов пищи (катехинов, флавоноидов, антоцианов, стильбенов и каротиноидов) [48]. Полиамины спермидин и спермин, содержащиеся в пищевых продуктах, обладают многими физиологическими действиями, аналогичными антиоксидантным и противовоспалительным веществам [49]. Включение ферментированных рисовых отрубей в рацион также может помочь уменьшить повреждение ДНК активными формами кислорода (АФК) и связанное с ним воспаление на ранних стадиях заболевания [50]. Накоплены данные о влиянии на биологические системы организма флавоноидов, таких как генистеин, кверцетин и эпигаллокатехингаллат. Последние являются индукторами ядерных рецепторов Nrf2/ARE – регуляторов экспрессии антиоксидантных ферментов и ферментов 2-й фазы детоксикации ксенобиотиков, кодируемых такими генами, как GST (P,T,M) SULT, NAT, NQO1, UGT, GPX [51]. Различные исследования доказали, что пищевые полифенолы (эпигаллокатехин зеленого чая, куркумовая кислота из корицы, ресвератрол из винограда и куркумин из куркумы) могут коренным образом изменить эпигеном опухолевых клеток и применяться для профилактики рака [52]. Многие нутриенты, являясь лигандами различных транскрипционных факторов, могут влиять на иммунный ответ и воспалительные реакции. В их числе фитоэстрогены фруктов и овощей, которые, воздействуя на соответствующие рецепторы, оказывают противовоспалительное, антиоксидантное и противоопухолевое действия [53]. Предполагается, что защитный эффект сои на рак предстательной железы связан с эпигенетическими модификациями (деметилованием) ДНК генов-супрессоров опухолей промотором CpG островков [54]. Диетическое потребление широкого спектра антиоксидантов может быть обратно связано с риском развития рака желудка, измененного генетическими вариантами GSTP1 rs 1871042 [55]. Без нормального функционирования GSTT1 при увеличении потребления матерью во время беременности вяленого мяса у детей увеличивался риск опухоли головного мозга [56].

Выявлена способность содержащегося в чесноке диаллилдисульфида (DADS) активировать гены-регуляторы нормального деления клеток, так же, как и сульфорафан крестоцветных [57]. Основные

механизмы действия DADS в профилактике и / или лечении заболеваний включают ингибирование воспаления, окислительного стресса и клеточного апоптоза. Кроме того, DADS может вызывать нейропротекторные эффекты, защищать эндотелий сердца и других органов от клеточных или тканевых повреждений, вызванных различными токсическими факторами [58]. Выявлен защитный эффект чесночного масла против гепатокарциногенеза, индуцированного нитрозодиэтиламином (NDEA). Активность факторов ядерной транскрипции рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, и противовоспалительное действие могут быть, по крайней мере частично, связаны с модуляцией ферментов I печеночной фазы детоксикации (включая фермент цитохрома P450 (CYP2E1, CYP1A2 и CYP1A1) и ферментов фазы II (включая трансферазы глутатиона S (GST)) [59, 60].

Имеются данные о влиянии полиненасыщенных жирных кислот на липидный обмен и термогенез [61–64].

Микробиота кишечника играет важную роль в метаболических процессах, происходящих в организме, в том числе в коррекции аллергических нарушений иммунной системы. Микроорганизмы помогают метаболизировать биоактивные соединения в пище (эллаговая кислота и эллагитаннины метаболизируются в уролитины), влияя на их биодоступность. Кроме того, микрофлора кишечника производит многочисленные биоактивные молекулы с низким молекулярным весом, которые могут играть роль в эпигенетических процессах (фолиевая кислота, бутират, биотин и ацетат), а также обеспечивает всасывание и выведение минералов, таких как цинк, селен, йод, кобальт [65, 66]. В экспериментах на крысах и клеточной линии человека THP-1 продемонстрирован эффект индукции экспрессии генов цитокинов IL-8, TNF $\alpha$  и IL-10 воздействием трех штаммов пробиотических бактерий *Lactobacillus rhamnosus* K32, *Bifidobacterium longum* GT15 и *Enterococcus faecium* L-3 и их супернатантов. В частности, в клеточной культуре энтерококки и продукты метаболизма лактобацилл стимулировали экспрессию только TNF $\alpha$ . Он, в свою очередь, активировал универсальный фактор транскрипции Nf-kB, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Живые бактерии *B. longum* GT15 приводили к одновременной экспрессии генов, отвечающих за образование цитокинов IL-8, TNF $\alpha$  и IL-10, а живые *E. faecium* L-3 – к увеличению количества мРНК, кодирующей TNF $\alpha$  [67]. Микробиота кишечника через микробные метаболиты может влиять на активность гистондеацетилазы (HDAC), которая вовлечена в различные патологические состояния и заболевания, от рака и колита до сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенерации. Ингибиторами HDAC является масляная кислота, которая образуется микрофлорой кишечника человека при употреблении клетчатки ягод, фруктов, овощей и бобовых [68].

В исследованиях R.T. Jagoe et al. показано, что у одного и того же человека после голодания и после приема пищи выявляются индивидуальные вариации экспрессии гена, связанные с ожирением и кровяным давлением [69–71]. Во время голодания включается сложная адаптационная программа, запускающая транскрипционные изменения, которые способствуют деградации белка и подавляют окисление глюкозы в мышцах [70]. Это позволяет в дальнейшем определять молекулярный фенотип в контексте с заболеванием. Более того, транскрипционный ответ на прием пищи является устойчивым [69].

Представленные в обзоре данные свидетельствуют об имеющихся доказательствах того, что риски для здоровья населения могут зависеть от генотипа, фенотипа человека и качества окружающей среды. Риски также будут находиться в зависимости от модели питания [71]. Понимая механизмы воздействия факторов окружающей среды, а также пищевых веществ на геном, на гипометилирование ДНК, ацетилирование гистонов и другие малоизученные метаболические процессы, протекающие в организме, можно обеспечить более эффективное управление этими сложными процессами.

Однако необходимо отметить, что исследования, проводимые непосредственно на человеке, как правило, ограничиваются поиском генов-маркеров и анализом генных ассоциаций в группах населения с той или иной патологией, хроническим заболеванием или у лиц, находящихся на специальном рационе питания с точно известным содержанием определенных пищевых веществ. Считается, что такие исследования не дают однозначных результатов, так как статистические зависимости являются менее значимыми при объединении результатов, полученных на разных популяциях и этнических группах. Даже внутри генетических подгрупп реакции между людьми на диетические вмешательства могут значительно отличаться [42, 72].

Достижения в области прецизионного питания помогли идентифицировать генетические мутации, которые могут увеличить риск определенных заболеваний, в том числе онкологических, при дефиците тех или других нутриентов. Эти мутации потенциально могут служить новыми или нетрадиционными биомаркерами для прогнозирования заболеваний и доклинических проявлений [73], а также использоваться при моделировании питания таким образом, чтобы снизить негативное воздействие окружающей среды, повысить детоксикационные способности и резистентность организма. Перспективным направлением является комбинирование нутригенетических и фенотипических данных, в том числе биомаркеров, для формирования модели питания.

**Выводы.** Представленные в обзоре литературные данные свидетельствуют об имеющихся доказательствах того, что риски для здоровья населения могут зависеть от генотипа, фенотипа и факторов окружающей среды. Они также будут различными

в зависимости от модели питания. Моделирование питания на основе полученных знаний по геномике, эпигеномике, нутригеномике и нутригеномике является перспективным направлением в системе управления риском экологически обусловленных, профессиональных и других неинфекционных заболеваний, включая онкологические.

Для создания индивидуальных и групповых моделей питания с целью профилактики заболеваний необходим комплексный подход к оценке пер-

сонализированных клинических и фенотипических особенностей, включая личные пищевые предпочтения, пищевую непереносимость и аллергию, культурные и социальные факторы, образ жизни и факторы окружающей среды.

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

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

### Список литературы

1. Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Ефремова И.В. Молекулярно-генетические и биохимические аспекты пищевой непереносимости у детей // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 14–17.
2. Косякова Н.И., Андреева Л.А., Панкратова Е.В. Поиск новых возможностей диагностики пищевой аллергии и пищевой непереносимости у детей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 8. – С. 32–36. DOI: 10.17513/mjprfi.13112
3. Гурова М.М., Романова Т.А., Попова В.С. Роль кишечной микробиоты в формировании пищевой непереносимости // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 229–232.
4. Касьянова Т.А. Исследование влияния генетики, персонализированного питания и витаминов нутрилайт на изменение массы тела человека // Современная наука и молодые ученые: сборник статей III Международной научно-практической конференции. – Пенза, 2020. – С. 183–188.
5. Ecogenetics of lead toxicity and its influence on risk assessment / M.S. Mani, S.P. Kabekkodu, M.B. Joshi, H.S. Dsouza // Hum. Exp. Toxicol. – 2019. – Vol. 38, № 9. – P. 1031–1059. DOI: 10.1177/0960327119851253
6. Gene-environment interaction effects on the development of immune responses in the 1st year of life / S. Hoffjan, D. Nicolae, I. Ostrovnaya, K. Roberg, M. Evans, D.B. Mirel, L. Steiner, K. Walker [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 76, № 4. – P. 696–704. DOI: 10.1086/429418
7. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Землянова М.А. Совершенствование стратегических подходов к профилактике заболеваний, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2013. – Т. 248, № 11. – С. 14–18.
8. Амромина А.М., Ситников И.А., Шаихова Д.Р. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов GSTM1, GSTT1, GSTP1 с риском развития заболеваний (обзор литературы) // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 12. – С. 1385–1390. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390
9. Martino D.J., Prescott S.L. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease // Allergy. – 2010. – Vol. 65, № 1. – P. 7–15. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02186.x
10. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 5–10.
11. Панкратова Ю.С., Галяутдинова Р.Р., Дружинская О.И. Мутагенное воздействие ксенобиотиков на организм человека // Актуальные вопросы естественных и технических наук – 2017: сборник материалов всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – 2017. – С. 61–66.
12. Di Pietro G., Magno L.A.V., Rios-Santos F. Glutathione S-transferases: an overview in cancer research // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 153–170. DOI: 10.1517/17425250903427980
13. Schenkenburger M., Karius T., Diederich M. Regulation of epigenetic traits of the glutathione S-transferase P1 gene: from detoxification toward cancer prevention and diagnosis // Front. Pharmacol. – 2014. – Vol. 5. – P. 170. DOI: 10.3389/fphar.2014.00170
14. Henderson C.J., Wolf C.R. Disruption of the glutathione transferase Pi class genes // Methods Enzymol. – 2005. – Vol. 401. – P. 116–135. DOI: 10.1016/s0076-6879(05)01007-4
15. Glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma / L. Tamer, M. Calikoğlu, N.A. Ates, H. Yildirim, B. Ercan, E. Saritas, A. Unlü, U. Atik // Respiriology. – 2004. – Vol. 9, № 4. – P. 493–498. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2004.00657.x
16. Effects of glutathione-S-transferase M1, T1, and P1 on childhood lung function growth / F.D. Gilliland, W.J. Gauderman, H. Vora, E. Rappaport, L. Dubeau // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166, № 5. – P. 710–716. DOI: 10.1164/rccm.2112065
17. London S.J., Romieu I. Gene by environment interaction in asthma // Annu. Rev. Public Health. – 2009. – Vol. 30. – P. 55–80. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.031308.100151
18. Polymorphisms at the glutathione S-transferase, GSTP1 locus: a novel mechanism for susceptibility and development of atopic airway inflammation / M.A. Spiteri, A. Bianco, R.C. Strange, A.A. Fryer // Allergy. – 2000. – Vol. 55, № s61. – P. 15–20. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00502.x
19. Associations between glutathione-S-transferase genotypes and bronchial hyperreactivity patients with di-isocyanate induced asthma. A follow-up study / J. Leppilähti, M.-L. Majuri, T. Sorsa, A. Hirvonen, P. Piirilä // Front. Med. (Lausanne). – 2019. – Vol. 6. – P. 220. DOI: 10.3389/fmed.2019.00220
20. GSTM1, GSTP1, and NQO1 polymorphisms and susceptibility to atopy and airway hyperresponsiveness among South African schoolchildren / P. Reddy, R.N. Naidoo, T.G. Robins, G. Mentz, S.J. London, H. Li, R. Naidoo // Lung. – 2010. – Vol. 188, № 5. – P. 409–414. DOI: 10.1007/s00408-010-9246-3

21. Interactions between glutathione S-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease / E. Melén, F. Nyberg, C.M. Lindgren, N. Berglind, M. Zucchelli, E. Nordling, J. Hallberg, M. Svartengren [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2008. – Vol. 116, № 8. – P. 1077–1084. DOI: 10.1289/ehp.11117
22. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants / M. Shi, K. Christensen, C.R. Weinberg, P. Romitti, L. Bathum, A. Lozada, R.W. Morris, M. Lovett, J.C. Murray // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 80, № 1. – P. 76–90. DOI: 10.1086/510518
23. Polymorphisms in GSTP1, GSTM1, and GSTT1 and susceptibility to colorectal cancer / M. Welfare, A.M. Adekun, M.F. Bassendine, A.K. Daly // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1999. – Vol. 8, № 4, pt 1. – P. 289–292.
24. Genetic variation in genes for the xenobiotic-metabolizing enzymes CYP1A1, EPHX1, GSTM1, GSTT1, and GSTP1 and susceptibility to colorectal cancer in Lynch syndrome / M. Pande, C.I. Amos, D.R. Osterwisch, J. Chen, P.M. Lynch, R. Broaddus, M.L. Frazier // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17, № 9. – P. 2393–2401. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0326
25. The association of NAT1 polymorphisms and colorectal carcinoma risk: evidence from 20,000 subjects / J. Cai, Y. Zhao, C.L. Zhu, J. Li, Z.H. Huang // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39, № 7. – P. 7497–7503. DOI: 10.1007/s11033-012-1583-2
26. Meat and heterocyclic amine intake, smoking, NAT1 and NAT2 polymorphisms, and colorectal cancer risk in the multiethnic cohort study / U. Nöthlings, J.F. Yamamoto, L.R. Wilkens, S.P. Murphy, S.-Y. Park, B.E. Henderson, L.N. Kolonel, L. Le Marchand // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2009. – Vol. 18, № 7. – P. 2098–2106. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1218
27. GSTA1, GSTM1, GSTP1, and GSTT1 polymorphisms and susceptibility to smoking-related bladder cancer: a case-control study / M. Matic, T. Pekmezovic, T. Djukic, J. Mimic-Oka, D. Dragicevic, B. Krivic, S. Suvakov, A. Savic-Radojevic [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1184–1192. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.08.005
28. Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates / C.E. Mapp, A.A. Fryer, N. De Marzo, V. Pozzato, M. Padoan, P. Boschetto, R.C. Strange, A. Hemmingsen, M.A. Spiteri // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 109, № 5. – P. 867–872. DOI: 10.1067/mai.2002.123234
29. Ассоциация генетических полиморфизмов глутатион-S-трансферазы-π1 с офтальмопатологией у работников металлургического производства / М.А. Мельниченко, Н.В. Мальцева, О.Ф. Лыкова, Е.В. Конышева, В.И. Забелин, А.Л. Онищенко // *Молекулярная медицина.* – 2011. – № 1. – С. 22–27.
30. Персонализированный подход к лечению первичной открытоугольной глаукомы / А.Л. Онищенко, Н.В. Мальцева, А.И. Смирнова, О.М. Казанцева, С.И. Макогон // *Офтальмология.* – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 546–551. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-546-551
31. Genetic polymorphisms of superoxide dismutase 1 are associated with the serum lipid profiles of Han Chinese adults in a sexually dimorphic manner / P. Xu, Y. Zhu, X. Liang, C. Gong, Y. Xu, C. Huang, X.-L. Liu, J.-C. Zhou // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 6. – P. e0234716. DOI: 10.1371/journal.pone.0234716
32. Effect of Cu, Zn superoxide dismutase on cholesterol metabolism in human hepatocarcinoma (HepG2) cells / P. Mondola, R. Serù, M. Santillo, S. Damiano, M. Bifulco, C. Laezza, P. Formisano, G. Rotilio, M.R. Ciriolo // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol. 295, № 3. – P. 603–609. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)00720-9
33. Comparison of occupational exposure assessment methods in a case-control study of lead, genetic susceptibility and risk of adult brain tumours / P. Bhatti, P.A. Stewart, M.S. Linet, A. Blair, P.D. Inskip, P. Rajaraman // *Occup. Environ. Med.* – 2011. – Vol. 68, № 1. – P. 4–9. DOI: 10.1136/oem.2009.048132
34. Occupational lead exposure and associations with selected cancers: the shanghai men's and women's health study cohorts / L.M. Liao, M.C. Friesen, Y.-B. Xiang, H. Cai, D.-H. Koh, B.-T. Ji, G. Yang, H.-L. Li [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2016. – Vol. 124, № 1. – P. 97–103. DOI: 10.1289/ehp.1408171
35. Association between haplotypes of manganese superoxide dismutase (SOD2), smoking, and lung cancer risk / C.J. Gallagher, K. Ahn, A.L. Knipe, A.-M. Dyer, J.P. Richie Jr., P. Lazarus, J.E. Muscat // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 46, № 1. – P. 20–24. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.018
36. [Association between SNPs in SOD1 and noise-induced hearing loss in Chinese Han population] / X.-D. Li, J.-X. Chen, Y.-M. Liu, S.-B. Su, X. Guo // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* [Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases]. – 2011. – Vol. 29, № 12. – P. 921–924 (in Chinese).
37. Luning Prak E.T., Kazazian H.H. Jr. Mobile elements and the human genome // *Nat. Rev. Genet.* – 2000. – Vol. 1, № 2. – P. 134–144. DOI: 10.1038/35038572
38. Frequent human genomic DNA transduction driven by LINE-1 retrotransposition / O.K. Pickeral, W. Makalowski, M.S. Boguski, J.D. Boeke // *Genome Res.* – 2000. – Vol. 10, № 4. – P. 411–415. DOI: 10.1101/gr.10.4.411
39. Reading between the LINEs: human genomic variation induced by LINE-1 retrotransposition / F. Sheen, S.T. Sherry, G.M. Risch, M. Robichaux, I. Nasidze, M. Stoneking, M.A. Batzer, G.D. Swergold // *Genome Res.* – 2000. – Vol. 10, № 10. – P. 1496–1508. DOI: 10.1101/gr.149400
40. Altering genomic integrity: heavy metal exposure promotes transposable element-mediated damage / M.E. Morales, G. Servant, C. Ade, A.M. Roy-Engel // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2015. – Vol. 166, № 1. – P. 24–33. DOI: 10.1007/s12011-015-0298-3
41. The synergistic effect between the Mediterranean diet and GSTP1 or NAT2 SNPs decreases breast cancer risk in Greek-Cypriot women / M.G. Kakkoura, M.A. Loizidou, C.A. Demetriou, G. Loucaides, M. Daniel, K. Kyriacou, A. Hadjisavvas // *Eur. J. Nutr.* – 2017. – Vol. 56, № 2. – P. 545–555. DOI: 10.1007/s00394-015-1099-3
42. Dietary glucosinolate intake, polymorphisms in selected biotransformation enzymes, and risk of prostate cancer / A. Steinbrecher, S. Rohrmann, M. Timofeeva, A. Risch, E. Jansen, J. Linseisen // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 135–143. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0660
43. Lampe J.W. Interindividual differences in response to plant-based diets: implications for cancer risk // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89, № 5. – P. 1553S–1557S.
44. Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk / M.R. Spitz, C.M. Duphorne, M.A. Detry, P.C. Pillow, C.I. Amos, L. Lei, M. de Andrade, X. Gu [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2000. – Vol. 9, № 10. – P. 1017–1020.

45. GSTP1 and GSTA1 polymorphisms interact with cruciferous vegetable intake in colorectal adenoma risk / M.J. Tijhuis, P.A. Wark, J.M.M.J.G. Aarts, M.H.P.W. Visker, F.M. Nagengast, F.J. Kok, E. Kampman // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14, № 12. – P. 2943–2951. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0591
46. Contribution of Biotransformations Carried Out by the Microbiota, Drug-Metabolizing Enzymes, and Transport Proteins to the Biological Activities of Phytochemicals Found in the Diet / A. Boronat, J. Rodriguez-Morató, G. Serreli, M. Fitó, R.F. Tyndale, M. Deiana, R. de la Torre // *Adv. Nutr.* – 2021. – Vol. 12, № 6. – P. 2172–2189. DOI: 10.1093/advances/nmab085
47. In vivo biological activity of rocket extracts (*Eruca vesicaria* subsp. *sativa* (Miller) Thell) and sulforaphane / M. Villatoro-Pulido, R. Font, S. Saha, S. Obregón-Cano, J. Anter, A. Muñoz-Serrano, A. De Haro-Bailón, A. Alonso-Moraga, M. Del Río-Celestino // *Food Chem. Toxicol.* – 2012. – Vol. 50, № 5. – P. 1384–1392. DOI: 10.1016/j.fct.2012.02.017
48. Erwin J.A., Marchetto M.C., Gage F.H. Mobile DNA elements in the generation of diversity and complexity in the brain // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2014. – Vol. 15, № 8. – P. 497–506. DOI: 10.1038/nrn3730
49. Dietary antioxidants remodel DNA methylation patterns in chronic disease / M. Beetch, S. Harandi-Zadeh, K. Shen, K. Lubecka, D.D. Kitts, H.M. O'Hagan, B. Stefanska // *Br. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 177, № 6. – P. 1382–1408. DOI: 10.1111/bph.14888
50. Soda K. Overview of Polyamines as Nutrients for Human Healthy Long Life and Effect of Increased Polyamine Intake on DNA Methylation // *Cells.* – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 164. DOI: 10.3390/cells11010164
51. Effects of fermented rice bran on DEN-induced oxidative stress in mice: GSTP1, LINE-1 methylation, and telomere length ratio / M.-K. Park, J.-C. Lee, J.-W. Lee, S. Kang, J.H. Kim, M.H. Park, S.-J. Hwang, M.J. Lee // *J. Food Biochem.* – 2020. – Vol. 44, № 7. – P. e13274. DOI: 10.1111/jfbc.13274
52. Влияние флавоноидов на экспрессию генов человека / Р.А. Зайнуллин, Э.К. Хуснутдинова, А.Д. Ильина, Р.В. Кунакова, Б.И. Ялаев // *Вестник Башкирского университета.* – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 395–405.
53. Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review / A. Nasir, M.M. Hassan Bullo, Z. Ahmed, A. Imtiaz, E. Yaqoob, M. Jadoon, H. Ahmed, A. Afreen, S. Yaqoob // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2020. – Vol. 60, № 8. – P. 1375–1387. DOI: 10.1080/10408398.2019.1571480
54. Heber D. Vegetables, fruits and phytoestrogens in the prevention of diseases // *J. Postgrad. Med.* – 2004. – Vol. 50, № 2. – P. 145–149.
55. Soy phytoestrogens modify DNA methylation of GSTP1, RASSF1A, EPH2 and BRCA1 promoter in prostate cancer cells / A. Vardi, R. Bosviel, N. Rabiau, M. Adjakly, S. Satih, P. Dechelotte, J.-P. Boiteux, L. Fontana [et al.] // *In Vivo.* – 2010. – Vol. 24, № 4. – P. 393–400.
56. Antioxidant-rich diet, GSTP1 rs1871042 polymorphism, and gastric cancer risk in a hospital-based case-control study / J. Kim, H. Kim, J. Lee, I.J. Choi, Y.-I. Kim, J. Kim // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 10. – P. 596355. DOI: 10.3389/fonc.2020.596355
57. Childhood brain tumors and maternal cured meat consumption in pregnancy: differential effect by glutathione S-transferases / S.S. Nielsen, B.A. Mueller, S. Preston-Martin, F.M. Farin, E.A. Holly, R. McKean-Cowdin // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2011. – Vol. 20, № 11. – P. 2413–2419. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0196
58. Нелюбина Е.Г. Молекулярные механизмы воздействия пищи на гены // *Парадигма.* – 2019. – № 3. – С. 81–83.
59. A comprehensive understanding about the pharmacological effect of diallyl disulfide other than its anti-carcinogenic activities / H. He, Y. Ma, H. Huang, C. Huang, Z. Chen, D. Chen, Y. Gu, X. Wang, J. Chen // *Eur. J. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 893. – P. 173803. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173803
60. Garlic oil attenuated nitrosodiethylamine-induced hepatocarcinogenesis by modulating the metabolic activation and detoxification enzymes / C.-L. Zhang, T. Zeng, X.-L. Zhao, K.-Q. Xie // *Int. J. Biol. Sci.* – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 237–245. DOI: 10.7150/ijbs.5549
61. Garlic organosulfur compounds upregulate the expression of the  $\pi$  class of glutathione S-transferase in rat primary hepatocytes / C.W. Tsai, J.-J. Yang, H.-W. Chen, L.-Y. Sheen, C.-K. Lii // *J. Nutr.* – 2005. – Vol. 135, № 11. – P. 2560–2565. DOI: 10.1093/jn/135.11.2560
62. Price P.T., Nelson C.M., Clarke S.D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2000. – Vol. 11, № 1. – P. 3–7. DOI: 10.1097/00041433-200002000-00002
63. Новиков П.В. Нутригенетика и нутригеномика – новые направления в нутрициологии в постгеномный период // *Вопросы детской диетологии.* – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 44–52.
64. Simopoulos A.P. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases // *Biomed. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 60, № 9. – P. 502–507. DOI: 10.1016/j.biopha.2006.07.080
65. Watts J.L. Using *Caenorhabditis elegans* to uncover conserved functions of omega-3 and omega-6 fatty acids // *J. Clin. Med.* – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 19. DOI: 10.3390/jcm5020019
66. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases / B. Paul, S. Barnes, W. Demark-Wahnefried, C. Morrow, C. Salvador, C. Skibola, T.O. Tollefsbol // *Clin. Epigenetics.* – 2015. – Vol. 7. – P. 112. DOI: 10.1186/s13148-015-0144-7
67. Urolithins, the rescue of “old” metabolites to understand a “new” concept: metabotypes as a nexus among phenolic metabolism, microbiota dysbiosis, and host health status / F.A. Tomas-Barberan, A. Gonzalez-Sarrias, R. Garcia-Villalba, M.A. Nunez-Sanchez, M.V. Selma, M.T. Garcia-Conesa, J.C. Espin // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2017. – Vol. 61, № 1. – P. 1500901. DOI: 10.1002/mnfr.201500901
68. Влияние пробиотиков на продукцию цитокинов в системах *in vitro* и *in vivo* / О.В. Аверина, Е.И. Ермоленко, А.Ю. Ратушный, Е.А. Тарасова, Ю.Ю. Борщев, Г.Ф. Леонтьева, Т.А. Крамская, М.П. Котылева [и др.] // *Медицинская иммунология.* – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 443–454. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-443-454
69. Human gut bacteria as potent class I histone deacetylase inhibitors *in vitro* through production of butyric acid and valeric acid / S. Yuille, N. Reichardt, S. Panda, H. Dunbar, I.E. Mulder // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 7. – P. e0201073. DOI: 10.1371/journal.pone.0201073

70. The effect of food intake on gene expression in human peripheral blood / A.S. Leonardson, J. Zhu, Y. Chen, K. Wang, J.R. Lamb, M. Reitman, V. Emilsson, E.E. Schadt // Hum. Mol. Genet. – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 159–169. DOI: 10.1093/hmg/ddp476

71. Patterns of gene expression in atrophying skeletal muscles: response to food deprivation / R.T. Jagoe, S.H. Lecker, M. Gomes, A.L. Goldberg // FASEB J. – 2002. – Vol. 16, № 13. – P. 1697–1712. DOI: 10.1096/fj.02-0312com

72. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice / M. Fenech, A. El-Sohemy, L. Cahill, L.R. Ferguson, T.-A.C. French, E.S. Tai, J. Milner, W.-P. Koh [et al.] // J. Nutrigenet. Nutrigenomics. – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 69–89. DOI: 10.1159/000327772

73. Laddu D., Hauser M. Addressing the nutritional phenotype through personalized nutrition for chronic disease prevention and management // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2019. – Vol. 62, № 1. – P. 9–14. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.12.004

*Молекулярно-генетические аспекты риска здоровью во взаимосвязи с неблагоприятными условиями окружающей среды и питанием (систематический обзор) / Т.В. Мажаева, С.Э. Дубенко, Ю.С. Чернова, И.А. Носова // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 186–197. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.18*

UDC 613.2

DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.18.eng



Review

## MOLECULAR AND GENETIC ASPECTS OF HEALTH RISKS AND THEIR ASSOCIATION WITH ADVERSE ENVIRONMENTAL CONDITIONS AND DIETS (SYSTEMIC REVIEW)

**T.V. Mazhaeva, S.E. Dubenko, J.S. Chernova, I.A. Nosova**

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

*At present, it is vital to examine adverse effects produced on gene expression by negative environmental factors and nutrients. In this study, our aim was to generalize data available in literature on an association between health risks and polymorphisms of genes that participated in xenobiotic detoxification and allergic status, food intolerance included, in adults and children. We also considered influence exerted by various components in diets on gene expression.*

*Available research data indicate that GSTP1 and SOD gene polymorphisms have their effects on a decline in detoxification and antioxidant functions and early development of allergic, occupational and oncological diseases under exposure to harmful chemicals. Micronutrients in diets that can protect from adverse effects produced by chemicals can act not only as substrates but also as detoxification enzyme inducers. Great quantities of biologically active compounds in the Mediterranean diet are assumed to be able to modulate functional activity of certain genes. Such nutrients as polyphenols, flavonoids, catechins, glucosinolates, anthocyanins, stilbenes, carotenoids, polyamines, spermidine and spermine produce anti-genotoxic and anti-carcinogenic effects.*

*Use of combined nutrigenetic and phenotypic data seems a promising trend in effective modeling of a healthy diet.*

*The research data outlined in this review indicate there is solid evidence that health risks can depend on a genotype, phenotype and quality of the environment. These risks also differ depending on a diet. Modeling a healthy diet based on available knowledge on nutritional genetic and nutritional genomics is a promising trend within non-carcinogenic health risk management, including risks of oncological diseases caused by exposure to adverse environmental factors.*

**Keywords:** gene polymorphism, detoxification, environment, phenotype, genotype, nutritional genetics, nutritional genomics, nutrients, biologically active compounds.

© Mazhaeva T.V., Dubenko S.E., Chernova J.S., Nosova I.A., 2022

**Tatyana V. Mazhaeva** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Nutrition Studies, Foods Quality and Safety Assessment (e-mail: mazhaeva@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8566-2446>).

**Svetlana E. Dubenko** – Candidate of Medical Sciences, nutritionist at the Department of Nutrition Studies, Foods Quality and Safety Assessment (e-mail: dubenko@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8008-6024>).

**Julia S. Chernova** – Junior Researcher at the Department of Nutrition Studies, Foods Quality and Safety Assessment (e-mail: chernovaus@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4248-8118>).

**Irina A. Nosova** – Junior Researcher at the Department of Nutrition Studies, Foods Quality and Safety Assessment (e-mail: chirkova@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-47; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2607-4097>).

## References

1. Shumatova T.A., Prikhodchenko N.G., Efremova I.V. Molecular-genetic and biochemical aspects of food intolerance in children. *Voprosy detskoj dietologii*, 2012, vol. 10, no. 3, pp. 14–17 (in Russian).
2. Kosyakova N.I., Andreeva L.A., Pankratova E.V. Search for new ways to diagnose food allergies and food intolerance in children. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanii*, 2020, no. 8, pp. 32–36. DOI: 10.17513/mjpf.13112 (in Russian).
3. Gurova M.M., Romanova T.A., Popova V.S. The role of the intestinal microbiota in the formation of food intolerance. *Meditsina: teoriya i praktika*, 2019, vol. 4, no. 1, pp. 229–232 (in Russian).
4. Kasyanova T.A. Study of the influence of genetics and personalized nutrition and nutrilit vitamins to change the body weight of the person. *Sovremennaya nauka i molodye uchenye: sbornik statei III Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*, Penza, 2020, pp. 183–188 (in Russian).
5. Mani M.S., Kabekkodu S.P., Joshi M.B., Dsouza H.S. Ecogenetics of lead toxicity and its influence on risk assessment. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2019, vol. 38, no. 9, pp. 1031–1059. DOI: 10.1177/0960327119851253
6. Hoffjan S., Nicolae D., Ostrovskaya I., Roberg K., Evans M., Mirel D.B., Steiner L., Walker K. [et al.]. Gene-environment interaction effects on the development of immune responses in the 1st year of life. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, vol. 76, no. 4, pp. 696–704. DOI: 10.1086/429418
7. Zaytseva N.V., Ustinova O.Yu., Zemlyanova M.A. A strategic approaches to improving prevention of diseases associated with influence of environmental factors. *ZNiSO*, 2013, vol. 248, no. 11, pp. 14–18 (in Russian).
8. Amromina A.M., Sitnikov I.A., Shaikhova D.R. The relationship of polymorphic variants of genes GSTM1, GSTT1, GSTP1 with the risk of developing diseases (literature review). *Gigiena i sanitariya*, 2021, vol. 100, no. 12, pp. 1385–1390. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390 (in Russian).
9. Martino D.J., Prescott S.L. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy*, 2010, vol. 65, no. 1, pp. 7–15. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02186.x
10. Soodaeva S.K. Svobodnoradikal'nye mekhanizmy povrezhdeniya pri boleznyakh organov dykhaniya [Free radical mechanisms of damage in diseases of the respiratory system]. *Pul'monologiya*, 2012, no. 1, pp. 5–10 (in Russian).
11. Pankratova Yu.S., Galyautdinova R.R., Druzhinskaya O.I. Mutagennoe vozdeistvie ksenobiotikov na organizm cheloveka [Mutagenic effects of xenobiotics on the human body]. *Aktual'nye voprosy estestvennykh i tekhnicheskikh nauk – 2017: sbornik materialov vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*, 2017, pp. 61–66 (in Russian).
12. Di Pietro G., Magno L.A.V., Rios-Santos F. Glutathione S-transferases: an overview in cancer research. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2010, vol. 6, no. 2, pp. 153–170. DOI: 10.1517/17425250903427980
13. Schneckeburger M., Karius T., Diederich M. Regulation of epigenetic traits of the glutathione S-transferase P1 gene: from detoxification toward cancer prevention and diagnosis. *Front. Pharmacol.*, 2014, vol. 5, pp. 170. DOI: 10.3389/fphar.2014.00170
14. Henderson C.J., Wolf C.R. Disruption of the glutathione transferase Pi class genes. *Methods Enzymol.*, 2005, vol. 401, pp. 116–135. DOI: 10.1016/s0076-6879(05)01007-4
15. Tamer L., Calikoğlu M., Ates N.A., Yildirim H., Ercan B., Saritas E., Unlü A., Atik U. Glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma. *Respirology*, 2004, vol. 9, no. 4, pp. 493–498. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2004.00657.x
16. Gilliland F.D., Gauderman W.J., Vora H., Rappaport E., Dubeau L. Effects of glutathione-S-transferase M1, T1, and P1 on childhood lung function growth. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, vol. 166, no. 5, pp. 710–716. DOI: 10.1164/rccm.2112065
17. London S.J., Romieu I. Gene by environment interaction in asthma. *Annu. Rev. Public Health*, 2009, vol. 30, pp. 55–80. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.031308.100151
18. Spiteri M.A., Bianco A., Strange R.C., Fryer A.A. Polymorphisms at the glutathione S-transferase, GSTP1 locus: a novel mechanism for susceptibility and development of atopic airway inflammation. *Allergy*, 2000, vol. 55, no. s61, pp. 15–20. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00502.x
19. Leppilähti J., Majuri M.-L., Sorsa T., Hirvonen A., Piirilä P. Associations between glutathione-S-transferase genotypes and bronchial hyperactivity patients with di-isocyanate induced asthma. A follow-up study. *Front. Med. (Lausanne)*, 2019, vol. 6, pp. 220. DOI: 10.3389/fmed.2019.00220
20. Reddy P., Naidoo R.N., Robins T.G., Mentz G., London S.J., Li H., Naidoo R. GSTM1, GSTP1, and NQO1 polymorphisms and susceptibility to atopy and airway hyperresponsiveness among South African schoolchildren. *Lung*, 2010, vol. 188, no. 5, pp. 409–414. DOI: 10.1007/s00408-010-9246-3
21. Melén E., Nyberg F., Lindgren C.M., Berglund N., Zucchelli M., Nordling E., Hallberg J., Svartengren M. [et al.]. Interactions between glutathione S-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease. *Environ. Health Perspect.*, 2008, vol. 116, no. 8, pp. 1077–1084. DOI: 10.1289/ehp.11117
22. Shi M., Christensen K., Weinberg C.R., Romitti P., Bathum L., Lozada A., Morris R.W., Lovett M., Murray J.C. Orofacial cleft risk is increased with maternal smoking and specific detoxification-gene variants. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007, vol. 80, no. 1, pp. 76–90. DOI: 10.1086/510518
23. Welfare M., Adekun A.M., Bassendine M.F., Daly A.K. Polymorphisms in GSTP1, GSTM1, and GSTT1 and susceptibility to colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1999, vol. 8, no. 4, pt. 1, pp. 289–292.
24. Pande M., Amos C.I., Osterwisch D.R., Chen J., Lynch P.M., Broaddus R., Frazier M.L. Genetic variation in genes for the xenobiotic-metabolizing enzymes CYP1A1, EPHX1, GSTM1, GSTT1, and GSTP1 and susceptibility to colorectal cancer in Lynch syndrome. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2008, vol. 17, no. 9, pp. 2393–2401. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0326
25. Cai J., Zhao Y., Zhu C.L., Li J., Huang Z.H. The association of NAT1 polymorphisms and colorectal carcinoma risk: evidence from 20,000 subjects. *Mol. Biol. Rep.*, 2012, vol. 39, no. 7, pp. 7497–7503. DOI: 10.1007/s11033-012-1583-2

26. Nöthlings U., Yamamoto J.F., Wilkens L.R., Murphy S.P., Park S.-Y., Henderson B.E., Kolonel L.N., Le Marchand L. Meat and heterocyclic amine intake, smoking, NAT1 and NAT2 polymorphisms, and colorectal cancer risk in the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2009, vol. 18, no. 7, pp. 2098–2106. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1218
27. Matic M., Pekmezovic T., Djukic T., Mimic-Oka J., Dragicevic D., Krivic B., Suvakov S., Savic-Radojevic A. [et al.]. GSTA1, GSTM1, GSTP1, and GSTT1 polymorphisms and susceptibility to smoking-related bladder cancer: a case-control study. *Urol. Oncol.*, 2013, vol. 31, no. 7, pp. 1184–1192. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.08.005
28. Mapp C.E., Fryer A.A., De Marzo N., Pozzato V., Padoan M., Boschetto P., Strange R.C., Hemmingsen A., Spiteri M.A. Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, vol. 109, no. 5, pp. 867–872. DOI: 10.1067/mai.2002.123234
29. Mel'nichenko M.A., Mal'tseva N.V., Lykova O.F., Konysheva E.V., Zabelin V.I., Onishchenko A.L. Association of glutathione-S-transferase- $\pi$ 1 gene polymorphisms with ophthalmopathology in metallurgical workers. *Molekulyarnaya meditsina*, 2011, no. 1, pp. 22–27 (in Russian).
30. Onishchenko A.L., Maltseva N.V., Smirnova A.S., Kazantseva O.M., Makogon S.I. A Personalized Approach to the Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. *Oftal'mologiya*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 546–551. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-546-551 (in Russian).
31. Xu P., Zhu Y., Liang X., Gong C., Xu Y., Huang C., Liu X.-L., Zhou J.-C. Genetic polymorphisms of superoxide dismutase 1 are associated with the serum lipid profiles of Han Chinese adults in a sexually dimorphic manner. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 6, pp. e0234716. DOI: 10.1371/journal.pone.0234716
32. Mondola P., Serù R., Santillo M., Damiano S., Bifulco M., Laezza C., Formisano P., Rotilio G., Ciriolo M.R. Effect of Cu, Zn superoxide dismutase on cholesterol metabolism in human hepatocarcinoma (HepG2) cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, vol. 295, no. 3, pp. 603–609. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00720-9
33. Bhatti P., Stewart P.A., Linet M.S., Blair A., Inskip P.D., Rajaraman P. Comparison of occupational exposure assessment methods in a case–control study of lead, genetic susceptibility and risk of adult brain tumours. *Occup. Environ. Med.*, 2011, vol. 68, no. 1, pp. 4–9. DOI: 10.1136/oem.2009.048132
34. Liao L.M., Friesen M.C., Xiang Y.-B., Cai H., Koh D.-H., Ji B.-T., Yang G., Li H.-L. [et al.]. Occupational lead exposure and associations with selected cancers: the shanghai men's and women's health study cohorts. *Environ. Health Perspect.*, 2016, vol. 124, no. 1, pp. 97–103. DOI: 10.1289/ehp.1408171
35. Gallagher C.J., Ahn K., Knipe A.L., Dyer A.-M., Richie J.P. Jr., Lazarus P., Muscat J.E. Association between haplotypes of manganese superoxide dismutase (SOD2), smoking, and lung cancer risk. *Free Radic. Biol. Med.*, 2009, vol. 46, no. 1, pp. 20–24. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.018
36. Li X.-D., Chen J.-X., Liu Y.-M., Su S.-B., Guo X. [Association between SNPs in SOD1 and noise-induced hearing loss in Chinese Han population]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi [Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases]*, 2011, vol. 29, no. 12, pp. 921–924 (in Chinese).
37. Luning Prak E.T., Kazazian H.H. Jr. Mobile elements and the human genome. *Nat. Rev. Genet.*, 2000, vol. 1, no. 2, pp. 134–144. DOI: 10.1038/35038572
38. Pickeral O.K., Makiłowski W., Boguski M.S., Boeke J.D. Frequent human genomic DNA transduction driven by LINE-1 retrotransposition. *Genome Res.*, 2000, vol. 10, no. 4, pp. 411–415. DOI: 10.1101/gr.10.4.411
39. Sheen F., Sherry S.T., Risch G.M., Robichaux M., Nasidze I., Stoneking M., Batzer M.A., Swergold G.D. Reading between the LINEs: human genomic variation induced by LINE-1 retrotransposition. *Genome Res.*, 2000, vol. 10, no. 10, pp. 1496–1508. DOI: 10.1101/gr.149400
40. Morales M.E., Servant G., Ade C., Roy-Engel A.M. Altering genomic integrity: heavy metal exposure promotes transposable element-mediated damage. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2015, vol. 166, no. 1, pp. 24–33. DOI: 10.1007/s12011-015-0298-3
41. Kakkoura M.G., Loizidou M.A., Demetriou C.A., Loucaides G., Daniel M., Kyriacou K., Hadjisavvas A. The synergistic effect between the Mediterranean diet and GSTP1 or NAT2 SNPs decreases breast cancer risk in Greek-Cypriot women. *Eur. J. Nutr.*, 2017, vol. 56, no. 2, pp. 545–555. DOI: 10.1007/s00394-015-1099-3
42. Steinbrecher A., Rohrmann S., Timofeeva M., Risch A., Jansen E., Linseisen J. Dietary glucosinolate intake, polymorphisms in selected biotransformation enzymes, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2010, vol. 19, no. 1, pp. 135–143. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0660
43. Lampe J.W. Interindividual differences in response to plant-based diets: implications for cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009, vol. 89, no. 5, pp. 1553S–1557S.
44. Spitz M.R., Duphorne C.M., Detry M.A., Pillow P.C., Amos C.I., Lei L., de Andrade M., Gu X. [et al.]. Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2000, vol. 9, no. 10, pp. 1017–1020.
45. Tijhuis M.J., Wark P.A., Aarts J.M.M.J.G., Visker M.H.P.W., Nagengast F.M., Kok F.J., Kampman E. GSTP1 and GSTA1 polymorphisms interact with cruciferous vegetable intake in colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005, vol. 14, no. 12, pp. 2943–2951. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0591
46. Boronat A., Rodriguez-Morató J., Serreli G., Fitó M., Tyndale R.F., Deiana M., de la Torre R. Contribution of Bio-transformations Carried Out by the Microbiota, Drug-Metabolizing Enzymes, and Transport Proteins to the Biological Activities of Phytochemicals Found in the Diet. *Adv. Nutr.*, 2021, vol. 12, no. 6, pp. 2172–2189. DOI: 10.1093/advances/nmab085
47. Villatoro-Pulido M., Font R., Saha S., Obregón-Cano S., Anter J., Muñoz-Serrano A., De Haro-Bailón A., Alonso-Moraga A., Del Río-Celestino M. In vivo biological activity of rocket extracts (*Eruca vesicaria* subsp. *sativa* (Miller) Thell) and sulforaphane. *Food Chem. Toxicol.*, 2012, vol. 50, no. 5, pp. 1384–1392. DOI: 10.1016/j.fct.2012.02.017
48. Erwin J.A., Marchetto M.C., Gage F.H. Mobile DNA elements in the generation of diversity and complexity in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2014, vol. 15, no. 8, pp. 497–506. DOI: 10.1038/nrn3730
49. Beetch M., Harandi-Zadeh S., Shen K., Lubecka K., Kitts D.D., O'Hagan H.M., Stefanska B. Dietary antioxidants remodel DNA methylation patterns in chronic disease. *Br. J. Pharmacol.*, 2020, vol. 177, no. 6, pp. 1382–1408. DOI: 10.1111/bph.14888



50. Soda K. Overview of Polyamines as Nutrients for Human Healthy Long Life and Effect of Increased Polyamine Intake on DNA Methylation. *Cells*, 2022, vol. 11, no. 1, pp. 164. DOI: 10.3390/cells11010164
51. Park M.-K., Lee J.-C., Lee J.-W., Kang S., Kim J.H., Park M.H., Hwang S.-J., Lee M.J. Effects of fermented rice bran on DEN-induced oxidative stress in mice: GSTP1, LINE-1 methylation, and telomere length ratio. *J. Food Biochem.*, 2020, vol. 44, no. 7, pp. e13274. DOI: 10.1111/jfbc.13274
52. Zaynullin R.A., Khusnutdinova E.K., Ilyina A.D., Kunakova R.V., Yalaev B.I. Effect of flavonoids on expression of human genes. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*, 2018, vol. 23, no. 2, pp. 395–405 (in Russian).
53. Nasir A., Hassan Bullo M.M., Ahmed Z., Imtiaz A., Yaqoob E., Jadoon M., Ahmed H., Afreen A., Yaqoob S. Nutri-genomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2020, vol. 60, no. 8, pp. 1375–1387. DOI: 10.1080/10408398.2019.1571480
54. Heber D. Vegetables, fruits and phytoestrogens in the prevention of diseases. *J. Postgrad. Med.*, 2004, vol. 50, no. 2, pp. 145–149.
55. Vardi A., Bosviel R., Rabiau N., Adjakly M., Satih S., Dechelotte P., Boiteux J.-P., Fontana L. [et al.]. Soy phytoestrogens modify DNA methylation of GSTP1, RASSF1A, EPH2 and BRCA1 promoter in prostate cancer cells. *In Vivo*, 2010, vol. 24, no. 4, pp. 393–400.
56. Kim J., Kim H., Lee J., Choi I.J., Kim Y.-I., Kim J. Antioxidant-rich diet, GSTP1 rs1871042 polymorphism, and gastric cancer risk in a hospital-based case-control study. *Front. Oncol.*, 2021, vol. 10, pp. 596355. DOI: 10.3389/fonc.2020.596355
57. Nielsen S.S., Mueller B.A., Preston-Martin S., Farin F.M., Holly E.A., McKean-Cowdin R. Childhood brain tumors and maternal cured meat consumption in pregnancy: differential effect by glutathione S-transferases. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2011, vol. 20, no. 11, pp. 2413–2419. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0196
58. Nelyubina E.G. Molekulyarnye mekhanizmy vozdeistviya pishchi na geny [Molecular mechanisms of food influence on genes]. *Paradigma*, 2019, no. 3, pp. 81–83.
59. He H., Ma Y., Huang H., Huang C., Chen Z., Chen D., Gu Y., Wang X., Chen J. A comprehensive understanding about the pharmacological effect of diallyl disulfide other than its anti-carcinogenic activities. *Eur. J. Pharmacol.*, 2021, vol. 893, pp. 173803. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173803
60. Zhang C.-L., Zeng T., Zhao X.-L., Xie K.-Q. Garlic oil attenuated nitrosodiethylamine-induced hepatocarcinogenesis by modulating the metabolic activation and detoxification enzymes. *Int. J. Biol. Sci.*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 237–245. DOI: 10.7150/ijbs.5549
61. Tsai C.W., Yang J.-J., Chen H.-W., Sheen L.-Y., Lii C.-K. Garlic organosulfur compounds upregulate the expression of the  $\pi$  class of glutathione S-transferase in rat primary hepatocytes. *J. Nutr.*, 2005, vol. 135, no. 11, pp. 2560–2565. DOI: 10.1093/jn/135.11.2560
62. Price P.T., Nelson C.M., Clarke S.D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2000, vol. 11, no. 1, pp. 3–7. DOI: 10.1097/00041433-200002000-00002
63. Novikov P.V. Nutrigenetics and nutrigenomics: new trends in nutrition science in the postgenomic period. *Voprosy detskoi dietologii*, 2012, vol. 10, no. 1, pp. 44–52.
64. Simopoulos A.P. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed. Pharmacother.*, 2006, vol. 60, no. 9, pp. 502–507. DOI: 10.1016/j.biopha.2006.07.080
65. Watts J.L. Using *Caenorhabditis elegans* to uncover conserved functions of omega-3 and omega-6 fatty acids. *J. Clin. Med.*, 2016, vol. 5, no. 2, pp. 19. DOI: 10.3390/jcm5020019
66. Paul B., Barnes S., Demark-Wahnefried W., Morrow C., Salvador C., Skibola C., Tollefsbol T.O. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clin. Epigenetics*, 2015, vol. 7, pp. 112. DOI: 10.1186/s13148-015-0144-7
67. Tomas-Barberan F.A., Gonzalez-Sarrias A., Garcia-Villalba R., Nunez-Sanchez M.A., Selma M.V., Garcia-Conesa M.T., Espin J.C. Urolithins, the rescue of “old” metabolites to understand a “new” concept: metabolotypes as a nexus among phenolic metabolism, microbiota dysbiosis, and host health status. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2017, vol. 61, no. 1, pp. 1500901. DOI: 10.1002/mnfr.201500901
68. Averina O.V., Ermolenko E.I., Ratushniy A.Yu., Tarasova E.A., Borschev Yu.Yu., Leontieva G.F., Kramskaya T.A., Kotyleva M.P. [et al.]. Influence of probiotics on cytokine production in the in vitro and in vivo systems. *Meditinskaya immunologiya*, 2015, vol. 17, no. 5, pp. 443–454. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-443-454 (in Russian).
69. Yuille S., Reichardt N., Panda S., Dunbar H., Mulder I.E. Human gut bacteria as potent class I histone deacetylase inhibitors in vitro through production of butyric acid and valeric acid. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 7, pp. e0201073. DOI: 10.1371/journal.pone.0201073
70. Leonardson A.S., Zhu J., Chen Y., Wang K., Lamb J.R., Reitman M., Emilsson V., Schadt E.E. The effect of food intake on gene expression in human peripheral blood. *Hum. Mol. Genet.*, 2010, vol. 19, no. 1, pp. 159–169. DOI: 10.1093/hmg/ddp476
71. Jagoe R.T., Lecker S.H., Gomes M., Goldberg A.L. Patterns of gene expression in atrophying skeletal muscles: response to food deprivation. *FASEB J.*, 2002, vol. 16, no. 13, pp. 1697–1712. DOI: 10.1096/fj.02-0312com
72. Fenech M., El-Soheily A., Cahill L., Ferguson L.R., French T.-A.C., Tai E.S., Milner J., Koh W.-P. [et al.]. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*, 2011, vol. 4, no. 2, pp. 69–89. DOI: 10.1159/000327772
73. Laddu D., Hauser M. Addressing the nutritional phenotype through personalized nutrition for chronic disease prevention and management. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2019, vol. 62, no. 1, pp. 9–14. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.12.004

Mazhaeva T.V., Dubenko S.E., Chernova J.S., Nosova I.A. Molecular and genetic aspects of health risks and their association with adverse environmental conditions and diets (systemic review). *Health Risk Analysis*, 2022, no. 4, pp. 186–197. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.18.eng

Получена: 04.10.2022

Одобрена: 08.12.2022

Принята к публикации: 18.12.2022

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

Четвертый квартал 2022 г. (19 сентября – 16 декабря 2022 г.)

**Решение Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 23.09.2022 № 143 «О внесении изменений в технический регламент Таможенного союза “О безопасности молока и молочной продукции” (ТР ТС 033/2013)»**

Установлено, что при маркировке товара после наименований молока и продуктов переработки молока могут размещаться другие понятия, характеризующие способ производства, особенности состава сырья с указанием придуманного названия продукта, например: «творожный продукт ароматизированный (с ароматом)», «напиток кисломолочный “Утренняя свежесть”», «сливки рекомбинированные». Понятие «нормализованный (нормализованные)» допускается не указывать на этикетках упаковок.

**Решение Совета ЕЭК от 23.09.2022 № 147 «О внесении изменений в технический регламент Таможенного союза “О безопасности продукции, предназначенной для детей и подростков” (ТР ТС 007/2011)»**

Уточнен понятийный аппарат, скорректированы требования безопасности одежды, изделий из текстильных материалов, кожи, меха, трикотажных изделий и готовых штучных текстильных изделий, в новой редакции изложены требования к биологической безопасности, предъявляемые к зубным щеткам и прочим изделиям для ухода за полостью рта. Изложены требования биологической и механической безопасности обуви пользователей в возрасте до одного года и от 5 до 7 лет.

**Решение Совета ЕЭК от 23.09.2022 № 142 «О внесении изменений в Порядок проведения государственного санитарно-эпидемиологического надзора (контроля) на таможенной границе Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и на таможенной территории ЕАЭС»**

Вредное воздействие на здоровье человека включено в перечень факторов, подлежащих оценке при осуществлении государственного санитарно-эпидемиологического надзора (контроля) на таможенной границе ЕАЭС. Установлено, что санитарно-противоэпидемические мероприятия проводятся с учетом оценки риска вредного воздействия на здоровье человека в целях устранения или уменьшения риска, предотвращения возникновения и распространения инфекционных и массовых неинфекционных болезней (отравлений) и их ликвидации.

**Распоряжение Совета ЕЭК от 17.10.2022 № 33 «Об утверждении перечня мер по оптимизации обязательных требований ЕАЭС к продукции, в том**

**числе в части ее обязательной оценки соответствия установленным требованиям»**

Определен перечень мер по оптимизации эффективности защиты рынка ЕАЭС от обращения небезопасной продукции. Предлагается разработать механизмы по противодействию недобросовестному получению документов об оценке соответствия, усовершенствовать формы, схемы и процедуры оценки соответствия по отдельным видам, продукции, создать единый реестр протоколов исследований (испытаний) и измерений.

**Решение Коллегии ЕЭК от 28.09.2022 № 133 «О порядке введения в действие изменений в технический регламент Таможенного союза “О безопасности парфюмерно-косметической продукции” (ТР ТС 009/2011)»**

Документы о государственной регистрации парфюмерно-косметической продукции, в отношении которой Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 15 апреля 2022 г. № 64 внесены изменения, приводящие к изменениям показателей безопасности, подтверждающие соответствие обязательным требованиям, установленным техническим регламентом, выданные до 18 апреля 2023 г., действительны до 17 апреля 2026 г. включительно. Обращение продукции, выпущенной в обращение в период действия документов об оценке соответствия, допускается в течение срока годности товара.

**Решение Совета ЕЭК от 23.09.2022 № 152 «О введении маркировки сигарет электронных и аналогичных индивидуальных электрических испарительных устройств средствами идентификации»**

Члены ЕАЭС самостоятельно определяют дату введения и порядок маркировки средствами идентификации сигарет электронных и аналогичных индивидуальных электрических испарительных устройств на своей территории. Приводятся: перечень товаров, подлежащих маркировке; характеристики средства идентификации товаров, требования к составу и структуре информации; порядок генерации и нанесения такого средства идентификации; требования к формату, составу и структуре сведений о маркированных товарах, а также сроки передачи таких сведений.

**Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 136 «О внесении изменений в Решение Коллегии ЕЭК от 15 октября 2013 г. № 228»**

Внесены уточнения в перечень продукции, при таможенном оформлении которой необходимо подтверждение ее соответствия требованиям технического

регламента Таможенного союза «О безопасности продукции легкой промышленности» (ТР ТС 017/2011).

**Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 140 «Об утверждении перечня продукции, подлежащей обязательной оценке соответствия требованиям технического регламента Таможенного союза “О безопасности мяса и мясной продукции” (ТР ТС 034/2013), в отношении которой при помещении под таможенные процедуры подтверждается соблюдение мер технического регулирования»**

Утвержден перечень продукции, при таможенном оформлении которой необходимо подтверждение ее соответствия требованиям технического регламента Таможенного союза «О безопасности мяса и мясной продукции» (ТР ТС 034/2013). Установлено, что перечень применяется только для ввозимой (ввезенной) продукции, в отношении которой техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности мяса и мясной продукции» (ТР ТС 034/2013) предусмотрено проведение оценки соответствия в форме декларирования.

**Решение Коллегии ЕЭК от 18.10.2022 № 144 «О внесении изменений в перечень международных и региональных (межгосударственных) стандартов, а в случае их отсутствия – национальных (государственных) стандартов, содержащих правила и методы исследований (испытаний) и измерений, в том числе правила отбора образцов, необходимые для применения и исполнения требований технического регламента Таможенного союза “О безопасности игрушек” (ТР ТС 008/2011) и осуществления оценки соответствия объектов технического регулирования»**

В перечень стандартов, необходимых для применения и исполнения требований технического регламента Таможенного союза «О безопасности игрушек» (ТР ТС 008/2011), включены новые позиции.

**Решение Коллегии ЕЭК от 15.11.2022 № 179 «О технологических документах, регламентирующих информационное взаимодействие при реализации средствами интегрированной информационной системы ЕАЭС общего процесса “Формирование, ведение и использование базы данных о случаях обнаружения инфекционных и массовых неинфекционных болезней (отравлений) и (или) распространения на таможенной территории ЕАЭС продукции, опасной для жизни, здоровья человека и среды его обитания, а также о принятых санитарных мерах”»**

Установлен порядок информационного взаимодействия при формировании, ведении и использовании базы данных о случаях обнаружения болезней или распространения на таможенной территории ЕАЭС продукции, опасной для жизни и здоровья человека.

**Решение Коллегии ЕЭК от 29.11.2022 № 188 «О перечне международных и региональных (межгосударственных) стандартов, а в случае их отсутствия – национальных (государственных) стандартов, в результате применения которых на добровольной основе обеспечивается соблюдение требований технического регламента ЕАЭС “О безопасности мяса пти-**

**цы и продукции его переработки” (ТР ЕАЭС 051/2021), и перечне международных и региональных (межгосударственных) стандартов..., необходимых для применения и исполнения требований технического регламента ЕАЭС ТР ЕАЭС 051/2021 и осуществления оценки соответствия объектов технического регулирования»**

Утверждены перечни стандартов, необходимые для соблюдения требований технического регламента ЕАЭС «О безопасности мяса птицы и продукции его переработки» (ТР ЕАЭС 051/2021).

**Рекомендация Коллегии ЕЭК от 22.11.2022 № 43 «О подходах к информационному взаимодействию органов государственной власти государств – членов ЕАЭС по выданным заключениям (разрешительным документам)»**

Государствам – членам ЕАЭС рекомендовано размещать сведения о выданных заключениях (разрешительных документах) на официальных сайтах уполномоченных органов по установленной форме. Рекомендован порядок информационного взаимодействия.

**Федеральный закон от 04.11.2022 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения”»**

Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения будет обеспечиваться в том числе посредством его санитарно-гигиенического просвещения в целях мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек, профилактику заболеваний, сохранение и укрепление здоровья. Порядок, условия и формы проведения санитарно-гигиенического просвещения населения и контроля за ним устанавливаются в соответствии с законодательством об образовании.

**Постановление Правительства РФ от 19.09.2022 № 1649 «О внесении изменения в пункт 1 постановления Правительства Российской Федерации от 30 апреля 2022 г. № 791»**

Продлен по 31 декабря 2023 г. допустимый срок производства продукции детского питания на молочной основе, не маркируемой единым знаком обращения продукции на рынке ЕАЭС. На территории РФ допускается производство и (или) выпуск в обращение жидкой продукции детского питания на молочной основе для детей раннего возраста, подлежащей государственной регистрации в соответствии с требованиями технических регламентов, в герметичной упаковке, не превышающей объем 0,5 литра.

**Постановление Правительства РФ от 01.10.2022 № 1743 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 10 марта 2022 г. № 336»**

В 2023 г. плановые контрольные (надзорные) мероприятия, плановые проверки будут осуществляться только в отношении объектов контроля, отнесенных к категориям чрезвычайно высокого и высокого риска, опасным производственным объектам II класса опасности, гидро-

техническим сооружениям II класса. В 2023 г. не будут проводиться плановые контрольные (надзорные) мероприятия в отношении государственных и муниципальных учреждений дошкольного и начального общего образования, основного общего и среднего общего образования.

**Постановление Правительства РФ от 30.11.2022 № 2173 «Об утверждении Правил маркировки пива, напитков, изготавливаемых на основе пива, и отдельных видов слабоалкогольных напитков средствами идентификации и особенностях внедрения государственной информационной системы мониторинга за оборотом товаров, подлежащих обязательной маркировке средствами идентификации, в отношении пива, напитков, изготавливаемых на основе пива, и отдельных видов слабоалкогольных напитков»**

С 1 марта 2023 г. устанавливаются правила маркировки средствами идентификации пива, напитков, изготавливаемых на его основе, и отдельных видов слабоалкогольных напитков. Определены сроки, при наступлении которых не допускается перемещение по территории РФ пива и слабоалкогольных напитков без нанесения средств идентификации.

**Постановление Правительства РФ от 30.11.2022 № 2192 «О внесении изменений в приложение № 15(3) к государственной программе Российской Федерации “Обеспечение доступным и комфортным жильем и коммунальными услугами граждан Российской Федерации”»**

Ханты-Мансийский автономный округ получит субсидию на переселение граждан из жилья, не отвечающего требованиям в связи с превышением предельно допустимой концентрации фенола и (или) формальдегида.

**Распоряжение Правительства РФ от 29.10.2022 № 3240-р «Об утверждении важнейшего инновационного проекта государственного значения “Единая национальная система мониторинга климатически активных веществ” и плана мероприятий (“дорожной карты”) по реализации его первого этапа (2022–2024 годы)»**

Утвержден инновационный проект «Единая национальная система мониторинга климатически активных веществ» для мониторинга и оценки антропогенных и природных потоков климатически активных веществ на территории страны, их концентраций в атмосфере и

влияния таких веществ на глобальный и региональный климат. Получаемые данные будут использоваться в принятии управленческих решений по низкоуглеродной трансформации экономики, адаптации экономики и населения к изменениям климата.

**Руководство по соблюдению обязательных требований при осуществлении федерального государственного контроля (надзора) в области защиты прав потребителей (утв. Роспотребнадзором 10.11.2022)**

Подготовлено руководство по соблюдению обязательных требований при осуществлении госконтроля (надзора) в области защиты прав потребителей. Представлены рекомендации в части доведения до сведения потребителя необходимой и достоверной информации о реализуемом товаре (работе, услуге), об изготовителе, о продавце, об исполнителе и о режиме их работы; соблюдения порядка выполнения работ и услуг; обеспечения возможности оплаты по выбору потребителя; запрета навязывания дополнительных товаров (работ, услуг) за отдельную плату; защиты потребителя от обмана.

**Информация Роспотребнадзора от 21.09.2022 «О температурном режиме на социальных объектах в период сохранения рисков распространения новой коронавирусной инфекции»**

Роспотребнадзором разъяснены особенности регулирования температурного режима на социальных объектах в период сохранения рисков распространения COVID-19. Приведены гигиенические нормативы температуры воздуха в дошкольных и общеобразовательных организациях, в организациях социального обслуживания лиц пожилого возраста, лиц с ограниченными возможностями здоровья и инвалидов, а также в палатах лечебно-профилактических учреждений.

**Информация Роспотребнадзора от 29.09.2022 «Об организации питьевого режима в образовательных организациях».**

Роспотребнадзор информирует о требованиях к организации питьевого режима в образовательных организациях. Сообщается, что обучающиеся должны иметь свободный доступ к питьевой воде в течение всего времени их пребывания в образовательной организации. Питьевой режим должен быть организован посредством устройств для выдачи воды, выдачи упакованной питьевой воды или с использованием кипяченой питьевой воды.