

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Анализ риска здоровью

Health Risk
Analysis



journal.fcisk.ru

2023 / № 1

CYBERLENINKA



РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС
НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ

Science Index



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

Издание представлено в следующих международных и российских базах данных: Scopus, CyberLeninka, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, Open Academic Journal Index, AcademicKeys, Google Scholar, CiteFactor, ResearchBib, ERIH Plus, Universal Impact Factor, ВИНТИ, BASE, ICMJE (International committee of Medical journal editors), Electronic Journals Library, EuroPub, MAIR (Information Matrix For The Analysis of Journals), General Impact Factor, EBSCOhost, ScImago Journal & Country Rank, Research4life, Руконт, Dimensions, Издательство «Лань», Все науки и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

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

Учредитель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Адрес учредителя и редакции:
614045, Пермский край, г. Пермь,
ул. Монастырская, д. 82
Тел.: 8 (342) 237-25-34
E-mail: journal@fcrisk.ru
Сайт: <http://journal.fcrisk.ru>

Редактор и корректор – М.Н. Афанасьева
Технический редактор – М.М. Цинкер,
А.В. Алексеева
Переводчик – Н.В. Дубровская

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Выход в свет 30.03.2023.
Формат 90×60/8.
Усл. печ. л. 25,0.
Заказ № 053/2023.
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

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.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)

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)

П.З. Шур – д.м.н. (г. Пермь)

1

Январь 2023 март

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ

Н.В. Зайцева, И.В. Май
КАЧЕСТВО АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА И ПОКАЗАТЕЛИ
РИСКА ЗДОРОВЬЮ КАК ОБЪЕКТИВНЫЕ КРИТЕРИИ
РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ВОЗДУХООХРАННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
НА ТЕРРИТОРИЯХ ГОРОДОВ-УЧАСТНИКОВ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЧИСТЫЙ ВОЗДУХ»

Б.А. Ревич, Т.Л. Харьковская, Е.А. Кваша
ДИНАМИКА, СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ
СМЕРТНОСТИ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ
АРКТИЧЕСКОГО МАКРОРЕГИОНА

ОЦЕНКА РИСКА В ГИГИЕНЕ

П.З. Шур, К.В. Четверкина, А.А. Хасанова
ПАРАМЕТРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА, СВЯЗАННОГО
С ХРОНИЧЕСКОЙ АЭРОГЕННОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ
СЕРОВОДОРОДА

А.Н. Кокоулин, И.В. Май, С.Ю. Загороднов, А.А. Южаков
К НОВЫМ МЕТОДАМ ИЗМЕРЕНИЯ
И РАСПОЗНАВАНИЯ МИКРОЧАСТИЦ ПЫЛЕЙ
В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

*М.В. Айзяткова, И.Э. Александрова,
И.П. Лашнева, А.М. Курганский*
ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ
ЯРКОСТИ ЭКРАНА ИНТЕРАКТИВНОЙ ПАНЕЛИ
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА ОБЩЕГО И ЗРИТЕЛЬНОГО
УТОМЛЕНИЯ ШКОЛЬНИКОВ

*О.Г. Богданова, И.Ю. Тармаева, Е.Ю. Сорокина,
Н.В. Ефимова, И.В. Мылникова*
ОЦЕНКА РИСКА ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА У ДЕТЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА RS9939609
ГЕНА FTO

*А.В. Брусенцова, Д.В. Турчанинов,
И.А. Сохошко, Т.А. Юнацкая*
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ
ПОСТУПЛЕНИЯ НИКЕЛЯ С ПИЩЕВЫМИ
ПРОДУКТАМИ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНА
ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

И. Пратиwi, С. Октавиара
РАБОЧЕЕ МЕСТО КРАНОВЩИКА В ИНДОНЕЗИИ
С УЧЕТОМ УТОМЛЕНИЯ И ПСИХИЧЕСКИХ
НАГРУЗОК

ОЦЕНКА РИСКА В ЭПИДЕМИОЛОГИИ

*М.В. Кузнецова, Е.В. Афанасьевская, Н.В. Николаева,
Э.С. Горовиц, А.С. Аверкина, И.Н. Феклистова, В.А. Вальсифер*
ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ВОДНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ПОЛИАКРИЛАМИДА
С КАТИОНАМИ ЦИНКА И МЕДИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ
РИСКОВ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ
ОБЪЕКТОВ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ СРЕДЫ

PREVENTIVE HEALTHCARE: TOPICAL ISSUES OF HEALTH RISK ANALYSIS

4 *N.V. Zaitseva, I.V. May*
AMBIENT AIR QUALITY AND HEALTH RISKS
AS OBJECTIVE INDICATORS TO ESTIMATE
EFFECTIVENESS OF AIR PROTECTION IN CITIES
INCLUDED INTO THE 'CLEAN AIR' FEDERAL
PROJECT

13 *B.A. Revich, T.L. Khar'kova, E.A. Kvasha*
MORTALITY AMONG ADULTS IN THE ARCTIC
MACRO-REGION: DYNAMICS, STRUCTURE
AND FEATURES

RISK ASSESSMENT IN HYGIENE

27 *P.Z. Shur, K.V. Chetverkina, A.A. Khasanova*
PARAMETERS FOR HEALTH RISK ASSESSMENT
ASSOCIATED WITH CHRONIC EXPOSURE
TO HYDROGEN SULPHIDE IN AMBIENT AIR

36 *A.N. Kokoulin, I.V. May, S.Yu. Zagorodnov, A.A. Yuzhakov*
ON NEW METHODS FOR MEASURING AND
IDENTIFYING DUST MICROPARTICLES
IN AMBIENT AIR

46 *M.V. Azyyatova, I.E. Aleksandrova,
I.P. Lashneva, A.M. Kurgansky*
SUBSTANTIATION OF THE OPTIMUM SCREEN
BRIGHTNESS PARAMETERS OF THE INTERACTIVE
PANEL TO REDUCE THE RISK OF GENERAL
AND VISUAL FATIGUE OF SCHOOLCHILDREN

55 *O.G. Bogdanova, I.Yu. Tarmaeva, E.Yu. Sorokina,
N.V. Efimova, I.V. Mylnikova*
ASSESSMENT OF HEALTH RISKS CAUSED
BY OVERWEIGHT IN CHILDREN DEPENDING
ON THE FTO GENE rs9939609 POLYMORPHISM

63 *A.V. Brusentsova, D.V. Turchaninov,
I.A. Sokhoshko, T.A. Yunatskaya*
HYGIENIC ASSESSMENT TO IDENTIFY ABSENCE
OF HARM TO ADULTS IN A WESTERN SIBERIA
REGION WHEN NICKEL IS INTRODUCED
WITH FOODS

73 *I. Pratiwi, S. Oktaviara*
JOB DESIGN FOR CRANE OPERATORS BASED
ON FATIGUE ASPECTS AND MENTAL WORKLOAD
IN INDONESIA

HEALTH RISK ANALYSIS IN EPIDEMIOLOGY

85 *M.V. Kuznetsova, E.V. Afanasievskaya, N.V. Nikolaeva,
E.S. Gorovitz, A.S. Averkina, I.N. Feklistova, V.A. Valtsifer*
USE OF AQUEOUS COMPOSITIONS
OF POLYACRYLAMIDE WITH ZINC AND COPPER
CATIONS AS A POSSIBLE WAY TO REDUCE
THE RISKS OF MICROBIAL CONTAMINATION
IN OBJECTS IN THE HOSPITAL ENVIRONMENT

Т.А. Платонова, А.А. Голубкова, М.С. Скляр,
Е.А. Карбовничай, С.С. Смирнова, К.В. Варченко,
А.А. Иванова, А.Б. Комиссаров, Д.А. Лизнов
РИСК РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ
COVID-19 У СОТРУДНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ
ОРГАНИЗАЦИЙ В НАЧАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ПАНДЕМИИ:
ВНЕПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ
И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Ксуан Да Фам, Хао Ле Ти Хонг, Хуен Тран Ти Тан,
Лонг Тхан Ле, Хао Вин Ле, Нин Хан Ти, Минь Ле Тран,
Нгуен Тан Трунг
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫЕ К АНТИБИОТИКАМ ШТАММЫ
И ГЕНЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ *SALMONELLA* STRAINS,
ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ МЯСА КУР (ХАНОЙ, ВЬЕТНАМ)

ОЦЕНКА РИСКА В ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин, М.М. Галагудза
МЕТААНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОЛА И ВОЗРАСТА
НА СЕЗОННУЮ ДИНАМИКУ РИСКА ИНСУЛЬТОВ
ГОЛОВНОГО МОЗГА

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

М.А. Землянова, Н.В. Зайцева, Ю.В. Кольдибекова,
Е.В. Пескова, Н.И. Булатова, М.С. Степанков
МАРКЕРЫ АЭРОГЕННОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ
ЭКСПОЗИЦИИ МЕТАЛЛОКСИДНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ
И ТРАНСФОРМИРОВАННОГО ПРОТЕОМНОГО
ПРОФИЛЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ У ДЕТЕЙ

Ю.В. Рябова, М.П. Сутункова, А.И. Чemezov,
И.А. Минигалиева, Т.В. Бушueva, И.Г. Шеломентцев,
С.В. Клинова, Р.Р. Сахauтдинова
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА СЕЛЕНА
НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)

Е.В. Дроздова, Е.В. Колеснева, В.Э. Сяхович, Н.А. Долгина
ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ
СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ
CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 КАК БИОМАРКЕРЫ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЭКСПОЗИЦИИ ПОБОЧНЫМИ
ПРОДУКТАМИ ВОДОПОДГОТОВКИ
(НА ПРИМЕРЕ ХЛОРОФОРМА)

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Т.С. Исютина-Федоткова, Ю.В. Жернов, В.В. Макарова,
Д.В. Щербakov, Н.Н. Заброда, Н.А. Ермакова,
В.А. Сухов, А.А. Климова, Д.А. Краскевич
ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ
COVID-19

А.Г. Фадеев, Д.В. Горяев, Н.В. Зайцева,
П.З. Шур, С.В. Редько, В.А. Фокин
НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ, СВЯЗАННЫЕ
С ФАКТОРАМИ РИСКА УСЛОВИЙ ТРУДА
В ГОРНОДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

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

97 T.A. Platonova, A.A. Golubkova, M.S. Sklyar,
E.A. Karbovnichaya, S.S. Smirnova, K.V. Varchenko,
A.A. Ivanova, A.B. Komissarov, D.A. Lioznov
THE RISK OF DEVELOPING SEVERE CLINICAL
FORMS OF COVID-19 IN HEALTHCARE WORKERS
IN THE INITIAL PERIOD OF THE PANDEMIC:
NON-OCCUPATIONAL FACTORS AND LABORATORY
PROGNOSTIC INDICATORS

115 Xuan Da Pham, Hao Le Thi Hong, Huyen Tran Thi Thanh,
Long Thanh Le, Hoa Vinh Le, Ninh Hanh Thi, Minh Le Tran,
Nguyen Thanh Trung
STRAINS AND VIRULENCE GENES OF *SALMONELLA*
WITH MULTIDRUG RESISTANCE ISOLATED FROM
CHICKEN CARCASSES (HANOI, VIETNAM)

RISK ASSESSMENT IN PUBLIC HEALTHCARE

124 N.V. Kuzmenko, M.G. Pliss, V.A. Tsyrlin, M.M. Galagudza
META-ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF GENDER
AND AGE ON THE SEASONAL DYNAMICS
OF CEREBRAL STROKES

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

137 M.A. Zemlyanova, N.V. Zaitseva, Yu.V. Koldibekova,
E.V. Peskova, N.I. Bulatova, M.S. Stepankov
MARKERS OF COMBINED AEROGENIC EXPOSURE
TO METAL OXIDES AND TRANSFORMED PLASMA
PROTEOMIC PROFILES IN CHILDREN

147 Yu.V. Ryabova, M.P. Sutunkova, A.I. Chemezov,
I.A. Minigalieva, T.V. Bushueva, I.G. Shelomentsev,
S.V. Klinova, R.R. Sakhaudtinova
EFFECTS OF SELENIUM OXIDE NANOPARTICLES ON
THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER:
EXPERIMENTAL DATA

157 E.V. Drozdova, E.V. Kolesneva, V.E. Syakhovich, N.A. Dalhina
POLYMORPHISMS OF XENOBIOTIC METABOLISM
ENZYME GENES CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1
AS BIOMARKERS OF SENSITIVITY TO EXPOSURE
TO WATER DISINFECTION BYPRODUCTS
(USING CHLOROFORM AS AN EXAMPLE)

ANALYTICAL REVIEWS

171 T.S. Isiutina-Fedotkova, Y.V. Zhernov, V.V. Makarova,
D.V. Shcherbakov, N.N. Zabroda, N.A. Ermakova,
V.A. Sukhov, A.A. Klimova, D.A. Kraskevich
HYGIENIC ASPECTS OF ANTI COVID-19
MEASURES

184 A.G. Fadeev, D.V. Goryaev, N.V. Zaitseva,
P.Z. Shur, S.V. Red'ko, V.A. Fokin
HEALTH DISORDERS IN WORKERS ASSOCIATED
WITH HEALTH RISKS AT WORKPLACES IN MINING
INDUSTRY IN THE ARCTIC
(ANALYTICAL REVIEW)

194 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 614.442: 578.834.1
DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.01



Научная статья

КАЧЕСТВО АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА И ПОКАЗАТЕЛИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ КАК ОБЪЕКТИВНЫЕ КРИТЕРИИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ВОЗДУХООХРАННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА ТЕРРИТОРИЯХ ГОРОДОВ-УЧАСТНИКОВ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЧИСТЫЙ ВОЗДУХ»

Н.В. Зайцева, И.В. Май

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

Актуальность исследования определена важностью оценки результативности и эффективности мероприятий федерального проекта «Чистый воздух» в отношении здоровья населения городов-участников проекта.

Цель настоящего исследования состояла в анализе динамики изменения уровней загрязнения атмосферного воздуха и аэрогенного риска для здоровья человека в городах-участниках проекта «Чистый воздух» за период 2020–2022 гг. и оценке адекватности мер по снижению выбросов уровням и факторам риска.

Исследование выполнялось на базе результатов натурных наблюдений за качеством воздуха в рамках социально-гигиенического мониторинга. Мониторингу подлежали приоритетные примеси, которые по данным расчетов рассеивания вносили вклады в 95 % недопустимого риска для здоровья. Процедуру оценки риска выполняли в соответствии со стандартными алгоритмами и критериями. Оценка направленности и адекватности воздухоохраных мероприятий выполняли на примере г. Норильска.

Установлено, что во всех городах-участниках проекта в период наблюдений регистрировались превышения гигиенических нормативов содержания вредных веществ в воздухе. Существенного снижения уровней загрязнения атмосферы не отмечено. Отсутствовала и положительная динамика снижения рисков для здоровья. В 2022 г. в городах Челябинске, Медногорске, Норильске, Красноярске, Липецке, Чите риск формирования болезней органов дыхания при хроническом воздействии характеризовался как высокий (индекс опасности, $HI\ 10,5 \div 43$), в Братске, Новокузнецке, Магнитогорске, Омске – как «настораживающий» ($HI\ 4,0 \div 5,8$). Допустимым риск оставался на протяжении периода наблюдений только в г. Череповце ($HI < 3$).

Декларируемое хозяйствующими субъектами снижение выбросов загрязняющих веществ до настоящего времени не обеспечивает отсутствие недопустимых рисков для здоровья населения в 11 из 12 городов. Необоснованная ориентация на 20%-ное снижение выбросов всех включенных в эксперимент хозяйствующих субъектов и недоучет критериев риска в процедуре квотирования может иметь следствием отсутствие существенного эффекта для здоровья населения городов, а в ряде случаев приводит к избыточным финансовым затратам на мероприятия, не влияющие существенно на санитарно-гигиеническую ситуацию.

Ключевые слова: федеральный проект, социально-гигиенический мониторинг, качество воздуха, риск для здоровья, индекс опасности, воздухоохраные мероприятия, квотирование.

Федеральный проект «Чистый воздух» разрабатывался целенаправленно для существенного улучшения качества среды обитания населения ряда городов с высоким или очень высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха [1, 2]. Такое целеполагание представлялось неслучайным, поскольку

негативное влияние атмосферного воздуха на медико-демографические показатели (смертность и заболеваемость населения) доказано многими отечественными и зарубежными исследователями [3–9].

Первоначально в проект и эксперимент по управлению качеством воздуха через систему квоти-

© Зайцева Н.В., Май И.В., 2023

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>).

рования выбросов вошли 12 городов-участников (Братск, Красноярск, Липецк, Магнитогорск, Медногорск, Нижний Тагил, Новокузнецк, Норильск, Омск, Челябинск, Череповец, Чита). С 1 сентября 2023 г. к эксперименту подключатся еще 29 новых городов, преимущественно из Сибири и Дальнего Востока. Программы и планы действий в рамках проекта «Чистый воздух» формируются максимально комплексно. Затрагиваются все направления мероприятий по снижению выбросов – модернизация производств, замещение котельных, перевод частных домовладений с угля на экологичное отопление, развитие транспортной инфраструктуры и запуск общественного транспорта на газомоторном топливе.

Основным конечным результатом проекта, несомненно, должно явиться повышение качества жизни населения городов, включенных в эксперимент [10, 11]. Эта цель не сформулирована напрямую в паспорте проекта, однако, именно сохранение здоровья нации и преумножение человеческого потенциала отвечает всем стратегическим направлениям развития страны [12–14].

Федеральный проект предусматривает значительные финансовые вложения, и оценка результативности и эффективности средств, затраченных федеральным бюджетом в реализацию мероприятий, представляет особый интерес. Полагаем, что оптимизация таких вложений также должна быть востребованной.

Постановлением Правительства¹ (п. 12 «Правил...») определено, что результатами предоставления бюджетных трансфертов являются:

- снижение уровня загрязнения атмосферного воздуха;
- снижение совокупного объема выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух от уровня 2017 г.;
- объем потребления природного газа в качестве моторного топлива.

Безусловно, снижение объемов выбросов, реализация технических, технологических, организационных мероприятий, предполагающих снижение валового выброса загрязняющих веществ, – важнейшие итоговые показатели проекта. Однако первым стоит именно показатель (результат) «Снижение уровня загрязнения атмосферного воздуха». Вместе с тем в паспорте федерального проекта этот показатель трансформировался в «Снижение выбросов опасных загрязняющих веществ, оказывающих наибольшее негативное воздействие на окружающую среду и здоровье человека». Таким образом, изменения уровня загрязнения воздуха предлагается

характеризовать через объемы выбросов. Несомненно, уровни загрязнения приземного слоя атмосферы находятся в прямой зависимости от массы выбрасываемых веществ. Однако зависимости в системе «выброс – загрязнение воздуха – здоровье населения» гораздо более сложные и требуют обязательного учета, поскольку именно население рассматривается как реципиент улучшения ситуации на урбанизированных территориях, которые и являются объектами реализации федерального проекта.

Представляется, что объективными показателями эффективности и результативности воздухоохранной деятельности на территории являются:

- концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, установленные прямыми инструментальными измерениями на постах экологического и/или социально-гигиенического мониторинга (СГМ), частота и интенсивность нарушения гигиенических нормативов;
- уровни рисков для здоровья, оцененные не только по данным расчетов рассеивания, но и по данным натурных исследований;
- показатели реальной обращаемости населения за медицинской помощью, которые могут и должны рассматриваться при оценке результативности принимаемых мер и эффективности осуществляемых вложений [15–17].

Цель исследования состояла в анализе динамики изменения уровней загрязнения атмосферного воздуха и аэрогенного риска для здоровья человека в городах-участниках проекта «Чистый воздух» за период 2020–2022 гг. и оценке направленности и адекватности мер по снижению выбросов уровням и факторам риска.

Материалы и методы. Качество воздуха в городах в период 2020–2022 гг. оценивали по данным социально-гигиенического мониторинга. Следует отметить, что, в отличие от постов Росгидромета, посты социально-гигиенического мониторинга характеризуют зоны наибольших уровней риска для здоровья, что обеспечивает систематические наблюдения за уровнем наибольших угроз и опасностей [18–20].

Инструментальные исследования в городах выполнялись силами центров гигиены и эпидемиологии в субъектах Федерации. Все испытательные лабораторные центры имели аккредитацию в части проведения измерений качества атмосферного воздуха. Отбор проб выполнялся по полным и/или неполным программам наблюдения. Для гигиенических оценок и оценки риска здоровью принимали во внимание данные, которые обеспечивали расчет

¹ Об утверждении Правил предоставления и распределения иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации на реализацию мероприятий по снижению совокупного объема выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух, снижению уровня загрязнения атмосферного воздуха в крупных промышленных центрах, обеспечивающих достижение целей, показателей и результатов федерального проекта «Чистый воздух» национального проекта «Экология»: Постановление Правительства Российской Федерации от 05.12.2019 г. № 1600 [Электронный ресурс]. – URL: <http://static.government.ru/media/files/bgdJwTAcotUFNWAeh3nCNb7oUgh7f608.pdf> (дата обращения: 21.01.2023).

среднегодовых концентраций (не менее 300 разовых или не менее 75 суточных измерений по каждому веществу в каждой точке отбора проб). Программы наблюдения включали все примеси, которые вносили вклады в 95 % недопустимого риска для здоровья, были определены как приоритетные и закреплены письмами главного государственного санитарного врача². Среднегодовую концентрацию для оценки риска принимали на уровне верхней 95%-ной доверительной границы среднего. Если в более чем в 95 % проб в течение года концентрация вещества регистрировалась на уровне ниже порога определения метода, ее исключали из оценки риска.

Процедуру оценки риска выполняли в полном соответствии с алгоритмами и критериями, отраженными в Р 2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска ...»³. Классификацию риска принимали в соответствии с методическими рекомендациями МР 2.1.10.0156-19 «Оценка качества атмосферного воздуха и анализ риска здоровью населения...»⁴.

Для анализа воздухоохраных мероприятий использовали результаты расчетной оценки вклада отдельных химических веществ и в целом хозяйствующих субъектов в неприемлемые риски для здоровья (с применением сводной базы данных параметров источников выбросов по городу).

Вклад отдельного объекта (предприятия, автотранспорта, автономных источников теплоснабжения (АИТ)) в показатель риска определяли как взвешенное среднее вкладов предприятия в точках по формуле:

$$\delta_j^k = \frac{\sum_i HQ_i^k \cdot \delta_{i,j}^k}{\sum_i HQ_i^k}$$

где δ_j^k – вклад j -го предприятия в индекс опасности в k -й точке;

HQ_i^k – значение коэффициента опасности i -го вещества в k -й точке;

$\delta_{i,j}^k$ – вклад j -го предприятия в загрязнение атмосферного воздуха в k -й точке по i -му веществу.

Расчет вклада объектов в индекс опасности проводили только для зон неприемлемого риска отдельно для каждого критического органа или систе-

мы. По результатам оценки вкладов определяли приоритетные объекты, формирующие неприемлемые риски для здоровья населения города.

Оценку направленности и адекватности воздухоохраных мероприятий выполняли на примере г. Норильска. Параметры мероприятий принимали в соответствии с Комплексным планом региона по снижению выбросов загрязняющих веществ и с документами хозяйствующих субъектов, подготовленных для задач квотирования выбросов.

Выполняли сравнение предлагаемых квот и уровней снижения выбросов с вкладами хозяйствующего субъекта в неприемлемые риски в целом и по отдельным химическим компонентам выбросов.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что во всех 12 городах инструментальные исследования выполнялись по сформированным программам в требуемом объеме.

Фактически во всех городах-участниках проекта в течение всего периода наблюдений регистрировались превышения гигиенических нормативов по одному или нескольким приоритетным веществам

Так, к примеру, в г. Красноярске в 2022 г. в целом по городу среднегодовые концентрации шести веществ превысили ПДК_{ср}. Из 14 приоритетных примесей (отдельные виды приоритетных пылей на постах измеряются как «взвешенные вещества») повышенные уровни загрязнения были зафиксированы по азоту оксиду (3,32 ПДК_{ср}), азоту диоксиду (4,60 ПДК_{ср}), взвешенным веществам (1,21 ПДК_{ср}), бенз(а)пирену (до 2,07 ПДК_{ср}). Не вошли в список приоритетных веществ⁵, но регистрируются на постах наблюдения в высоких концентрациях взвешенные частицы РМ₁₀ (до 1,47 ПДК_{ср}), взвешенные частицы РМ_{2,5} (до 2,11 ПДК_{ср}). Бензол – опасный токсикант и канцероген зарегистрирован на постах мониторинга на уровне одного ПДК_{ср}.

В Челябинске за этот же период в целом по городу среднегодовые концентрации семи веществ превысили ПДК_{ср}: бензол (до 4,81 ПДК_{ср}), диметилбензол (до 1,79 ПДК_{ср}), проп-2-ен-1-аль (до 5,61 ПДК_{ср}), серная кислота (до 26,4 ПДК_{ср}), трихлорэтилен (до 1,43 ПДК_{ср}), формальдегид (до 1,13 ПДК_{ср}), этилбензол (до 2,87 ПДК_{ср}).

² Перечни приоритетных загрязняющих веществ для территорий г. Братск, г. Нижний Тагил, г. Череповец: письмо Роспотребнадзора от 23.11.2020 № 02/23971-2020-23; Перечни приоритетных загрязняющих веществ для территорий эксперимента (г. Норильск г. Липецк, г. Челябинск, г. Красноярск): письмо Роспотребнадзора от 11.12.2020 № 02/25401-2020-23; Перечни приоритетных загрязняющих веществ для территорий эксперимента (г. Магнитогорск, г. Омск, г. Чита, г. Медногорск, г. Новокузнецк): письмо Роспотребнадзора от 21.12.2020 № 02/26092-2020-23.

³ 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: 21.01.2023).

⁴ МР 2.1.10.0156-19. 2.1.10. Оценка качества атмосферного воздуха и анализ риска здоровью населения в целях принятия обоснованных управленческих решений в сфере обеспечения качества атмосферного воздуха и санитарно-эпидемиологического благополучия населения: методические рекомендации [Электронный ресурс] // Консультант Плюс. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_415503/ (дата обращения: 21.01.2023).

⁵ По причине отсутствия учета в выбросах источников промышленных предприятий и, соответственно, в данных сводных расчетов по городу.

В Норильске были зафиксированы уровни до 1,5 ПДК_{с.г.} по диоксиду азота, до 5 ПДК_{с.г.} – по бензолу, до 5,6 ПДК_{с.г.} – по марганцу и 15,4 ПДК_{с.г.} – по оксиду меди.

В Омске средние по городу концентрации выше гигиенических нормативов были отмечены в 2022 г. по бенз(а)пирену (1,8 ПДК_{с.г.}) и бензолу (3,3 ПДК_{с.г.}) и т.п.

Наиболее благоприятная ситуация была характерна для г. Череповца, где в течение 2022 г. на постах СГМ были зарегистрированы превышения гигиенических нормативов только по соединениям хрома.

Следует отметить, что за исследованный период в городах не регистрировали существенного изменения санитарно-гигиенической ситуации с качеством атмосферы. Изменения либо носили неста-

бильный характер, либо находились в пределах статистической погрешности. В качестве примера в табл. 1 приведена динамика среднегодовых концентраций приоритетных примесей в г. Красноярске. По некоторым веществам отмечено небольшое снижение (марганец, формальдегид). Однако по таким веществам, как оксид и диоксид азота, бенз(а)пирен, фтористые соединения, отмечен рост среднегодовых уровней содержания в атмосфере города.

Близкая ситуация сложилась в г. Норильске (табл. 2). За период наблюдений выросли приземные концентрации диоксида азота, взвешенных веществ, оксида меди – веществ, которые вносят существенный вклад в негативное воздействие на здоровье населения. Значимого снижения среднегодовых концентрация иных веществ не отмечено.

Таблица 1

Среднегодовые концентрации приоритетных загрязняющих веществ в атмосферном воздухе в целом по г. Красноярску за 2020–2022 гг. (по данным СГМ), доли ПДК_{с.г.}

Наименование вещества	ПДК _{с.г.} , мг/м ³	2020	2021	2022**
П* Азот (II) оксид	0,06	0,65	0,74	3,32 (2,62–4,36)
П Азота диоксид	0,04	0,74	1,0	4,60 (4,13–4,99)
П Бенз(а)пирен	0,000001	1,72	1,94	2,07 (0,91–3,74)
П Бензол	0,005	—***	0,99	1,00 (0,89–1,12)
П Взвешенные вещества	0,075	1,04	0,90	1,21 (0,68–1,60)
П Аллюминий триоксид	0,005	0,08	—	0,07 (0,07)
П Марганец и его соединения	0,0005	1,37	—	0,69 (0,69)
П Никель оксид	0,00005	1,63	—	—
П Серы диоксид	—	—	—	—
П Углерод (сажа)	0,025	0,02	0,03	0,08 (0,08)
П Формальдегид	0,003	0,99	0,10	0,44 (0,10–0,80)
П Фтористые газообр.	—	0,14	0,13	0,27 (0,20–0,41)
Частицы РМ ₁₀	0,04	1,56	1,36	1,47 (0,92–2,25)
Частицы РМ _{2,5}	0,025	2,30	1,89	2,11 (1,30–2,46)

Примечание: * – входит в список приоритетных веществ; ** – в скобках указано минимальное и максимальное значение на отдельных постах СГМ; *** – недостаточно измерений для расчета среднегодовой концентрации или измерения не проводились.

Таблица 2

Среднегодовые концентрации приоритетных загрязняющих веществ в атмосферном воздухе в целом по г. Норильску за 2020–2022 гг. (по данным СГМ) доли ПДК_{с.г.}

Наименование вещества	ПДК _{с.г.} , мг/м ³	2020	2021	2022**
П* Азота диоксид	0,04	0,28	0,98	1,48 (1,43–1,54)
П Бенз(а)пирен	0,000001	—***	—	—
П Бензол	0,005	—	—	4,93 (4,55–5,97)
П Взвешенные вещества	0,075	0,29	0,30	0,46 (0,46)
П Дигидросульфид	0,002	0,13	0,28	0,09 (0,05–0,17)
П Марганец и его соединения	0,0005	—	—	5,58 (4,16–6,68)
П Меди оксид	0,00002	9,10	18,02	15,43 (5,65–32,9)
П Никель оксид	0,00005	0,67	1,70	—
П Серы диоксид	0,05****	49,4	40,7	—
П Свинец и его неорг. соединения	0,00015	0,28	0,32	0,30 (0,27–0,33)
П Хром (на Cr+6)	0,000008	—	—	0,13 (0,08–0,16)
Частицы РМ ₁₀	0,04	0,53	0,52	0,20 (0,16–0,26)
Частицы РМ _{2,5}	0,025	0,76	0,71	0,08 (0,04–0,11)

Примечание: * – входит в список приоритетных веществ; ** – в скобках указано минимальное и максимальное значение на отдельных постах СГМ; *** – недостаточно измерений для расчета среднегодовой концентрации или измерения не проводились; **** – ПДК_{с.г.}

Таблица 3

Динамика хронического неканцерогенного (для органов дыхания) риска и суммарного канцерогенного риска для здоровья населения 12 городов-участников федерального проекта «Чистый воздух»

Город	Уровень хронического неканцерогенного риска для органов дыхания (HI) *			Суммарный канцерогенный риск (R_{cr})		
	год			год		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
Челябинск	33,5	16,5	42,6	9,1E-03	6,5E-03	5,5E-03
Медногорск	10,5	8,2	13,5	6,8E-05	6,7E-05	7,8E-05
Норильск	30,9	43,6	29,0	2,8E-07	3,3E-07	1,23E-4
Братск	16,3	6,3	4,5	2,1E-04	2,5E-04	8,4E-05
Чита	12,2	13,1	34,3	3,2E-06	9,2E-05	1,4E-04
Нижний Тагил	5,0	12,5	5,0	2,8E-04	2,5E-04	4,6E-04
Красноярск	5,11	3,7	10,5	3,2E-04	2,4E-05	2,9E-05
Новокузнецк	8,4	4,9	5,1	1,7E-04	1,1E-04	6,9E-05
Липецк	2,4	17,5	17,9	7,7E-06	1,0E-05	3,2E-05
Магнитогорск	5,6	6,3	4,0	5,4E-06	5,8E-04	1,1E-05
Омск	4,7	5,6	5,8	1,1E-04	1,3E-04	1,3E-04
Череповец	1,2	2,7	1,6	3,7E-07	1,2E-06	3,6E-07

Примечание:

	Риск высокий, $HI > 6,0$; $R_{cr} > 1,1E-0,3$
	Риск настораживающий: $6,0 \geq HI > 3,0$; $1,1E-03 \geq R_{cr} > 1,0E-04$
	Риск низкий, допустимый $3,0 \geq HI > 1,0$; $1,0E-04 \geq R_{cr} > 1,0E-06$
	Риск целевой, пренебрежимо малый $HI < 1,0$; $R_{cr} \leq 1,0E-06$

Как следствие отсутствия существенной динамики улучшения качества воздуха и, соответственно, снижения экспозиции населения, риски для здоровья населения изменяются незначительно. В табл. 3 приведена обобщенная динамика канцерогенного риска для жителей городов и хронического неканцерогенного риска формирования болезней органов дыхания (как наиболее часто и повсеместно поражаемой системы при загрязнении атмосферного воздуха).

Следует отметить, что до 2020 г. по данным инструментальных измерений риски в городах не оценивались, и увидеть динамику возможно только за период 2020–2022 гг.

Отсутствие существенных изменений в качестве атмосферного воздуха не всегда коррелирует с данными о выбросах загрязняющих веществ в атмосферный воздух и данными о реализации воздухоохраных мероприятий. Так, в Государственном докладе «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2020 году»⁶ в г. Челябинске только в 2020 г. декларировано снижение выбросов на 13 % (на 18,2 тысяч тонн). По сравнению с 2017 г. выбросы сократились на 17 % – это очень близко к целевому показателю федерального проекта, который предполагает снижение выбросов на 20 %. Однако риски для здоровья населения в городе не просто остались на одном – высоком – уровне, но в части неканцерогенного хронического риска даже выросли и по сравнению с 2020 г., и по сравнению с 2021 г.

Заявляют о сокращении выбросов и предприятия г. Липецка. По данным отчетной статистики в 2022 г. выбросы, по сравнению с 2021 г., сократились почти на 10 тысяч тонн (в основном за счет снижения выбросов оксида азота и оксида углерода). Такое сокращение, тем не менее, не обеспечило существенного улучшения ситуации – риск формирования болезней органов дыхания у жителей города остался на высоком уровне (в основном по причине отсутствия существенного снижения содержания в воздухе соединений хрома – высокотоксичного и канцерогенного вещества). Обращает на себя внимание и небольшой, на стабильный рост уровня потенциального канцерогенного риска для здоровья населения города. Риск, хотя и находится в диапазоне «низкий», допустимый, но увеличился за три года наблюдения почти в 4 раза.

По г. Норильску по данным хозяйствующих субъектов (отчетные формы «2-тп Воздух») выбросы с 2019 по 2022 г. сократились более чем на 216 тысяч тонн. Однако неканцерогенный риск в отношении болезней органов дыхания остался практически на уровне 2020 г., а канцерогенный риск даже вырос.

С целью анализа ситуации в качестве примера выполнен прогноз итогов реализации планов воздухоохраных мероприятий Заполярного филиала ПАО ГМК «Норникель» (основного хозяйствующего субъекта – источника загрязнения атмосферного воздуха) с позиций обеспечения гигиенической безопасности населения, которую рассматривали

⁶ О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад [Электронный ресурс]. – URL: <https://2020.ecology-gosdoklad.ru/> (дата обращения: 21.01.2023).

Т а б л и ц а 4

Прогноз итогов реализации мероприятий Заполярного филиала ПАО ГМК «Норникель»

Компонент выбросов	Выбросы в 2019 г., т/г.	Выброс в 2024 г., т/г. (20 % снижения)	Достаточность по критериям риска для здоровья	Остаточный риск (по данной примеси от данного предприятия)
Никель сульфат	1,12	0,90	Достаточно	Приемлемый
Свинец и его соединения	12,31	9,85	Недостаточно	Неприемлемый, настораживающий
Меди оксид	487,50	390,00	Недостаточно	Неприемлемый, высокий
Никеля оксид	238,19	190,55	Недостаточно	Неприемлемый, высокий
Серная кислота	13454,23	10763,39	Недостаточно	Неприемлемый
Бензол	3,47	2,78	Избыточно, предприятие не вносит вклад в неприемлемый риск	Приемлемый
Азот (II) оксид	2001,65	1601,32	Достаточно	Приемлемый
Азота диоксид	12731,81	10185,45	Достаточно	Приемлемый
Серы диоксид	1802181,58	1441745,26	Недостаточно	Неприемлемый, настораживающий
Углерода оксид	20121,67	16097,34	Избыточно, предприятие не является основным источником	Приемлемый
Сумма пылей (взвешенные вещества)	8473,33	6778,67	Недостаточно	Неприемлемый, настораживающий

как отсутствие недопустимого риска для здоровья. Принимая во внимание задачи, которые в ходе эксперимента по квотированию ставятся перед хозяйствующими субъектами, оценивали последствия 20%-ного снижения выбросов опасных веществ для здоровья населения города.

Оценку проводили с учетом решения оптимизационной задачи, когда критерием оптимизации является минимальное снижение выбросов, обеспечивающее соблюдение в любой расчетной точке селитебной территории города обязательное соблюдение гигиенических нормативов и уровней приемлемого канцерогенного и неканцерогенного риска для здоровья. Обобщенные результаты приведены в табл. 4.

Как видно из представленных данных, отсутствие достаточного снижения выбросов оксидов меди и никеля имеет следствием сохранение высоких рисков формирования нарушений здоровья у населения (болезней органов дыхания, болезней крови, системных нарушений). При этом квотирование выбросов и снижение масс оксидов углерода и бензола являются избыточными, не оказывающими существенного влияния на уровни риска для здоровья.

Ситуация по Норильску представляется типичной для всех городов федерального проекта.

Очевидно, что 20%-ное тотальное сокращение выбросов не в полной мере обеспечит отсутствие недопустимых рисков для здоровья даже в условиях полного достижения целевых показателей проекта.

В сложившихся условиях представляется, что именно Роспотребнадзор может и должен принимать на себя функции по обеспечению полного санитарно-эпидемиологического благополучия населения, нормативно закрепляя критерии здоровья населения во всей системе управления качеством среды обитания [21].

Выводы. В целом выполненное исследование показало:

- декларируемое хозяйствующими субъектами у городах-участниках федерального проекта «Чистый воздух» снижение выбросов загрязняющих веществ до настоящего времени не обеспечивает отсутствие недопустимых аэрогенных рисков для здоровья населения в 11 из 12 городов. По данным социально-гигиенического мониторинга только в г. Череповце обеспечена гигиеническая безопасность населения и сохраняется уровень низкого допустимого риска, который не требует дополнительных мероприятий, но предполагает систематический контроль состояния среды обитания;

- ориентация регулятора эксперимента по квотированию выбросов на тотальное снижение выбросов всех включенных в эксперимент хозяйствующих субъектов на 20 % и недоучет критериев риска в процедуре квотирования может иметь следствием отсутствие существенного эффекта для здоровья населения городов, в ряде случаев приводить к избыточным финансовым затратам хозяйствующих субъектов на мероприятия, не влияющие существенно на санитарно-гигиеническую ситуацию;

- целесообразной является рекогносцировочная оценка направленности и адекватности мероприятий по критериям допустимого риска и оценка остаточного риска после выполнения как отдельных природоохранных мероприятий, так и всей совокупности мер, предусмотренных Комплексными планами по снижению выбросов, и своевременная их доработка и/или корректировка;

- достижение приемлемого риска должно подкрепляться эпидемиологическими данными на территории и результатами углубленных медико-биологических исследований, цель которых – формирова-

ние надежной доказательной базы отсутствия или сохранения вреда здоровью населения в условиях сокращения выбросов до целевого уровня, установленного экологическим нормами;

– сопряженный анализ взаимоувязанных данных в системе «расчеты рассеивания – результаты инструментальных (натурных) измерений качества воздуха – риск здоровью – реальный вред здоровью» является залогом принятия оптимальных управленческих решений, ориентированных, прежде всего, на здоровье населения гордод-участников проекта «Чистый воздух» и эксперимента по квотированию;

– анализ Комплексных планов показал обязательность разработки мер медико-профилактического характера и актуальность включения их в планы компенсационных мероприятий в условиях вре-

менной технической и/или организационной недостижимости приемлемых рисков, для здоровья населения. Представляется, что защита населения через систему медико-профилактических программ, в том числе при финансовой поддержке хозяйствующих субъектов – источников рисков может иметь важный социальный и экономический эффект за счет снижения тревожности населения, смягчения экологической напряженности и улучшения имиджа органов власти и бизнеса как социально-ответственных структур.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Федеральный проект «Чистый воздух»: новый уровень жизни / О.А. Марцынковский, О.В. Двинянина, А.А. Васькина А.В. Романов // Стандарты и качество. – 2022. – № 3. – С. 93–95.
2. Шпакова Р.Н. Федеральный проект «Чистый воздух» как инструмент решения экологических проблем // В книге: Обзор реализации национальных проектов в Российской Федерации: целеполагание и достижение / В.И. Добросоцкий, Р.Н. Шпакова, Г.Н. Войникова [и др.]. – М.: ООО «Изд-во Магистр», 2022. – С. 25–53.
3. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks [Электронный ресурс]. – Geneva: WHO, 2016. – URL: <https://www.who.int/airpollution/ambient/health-impacts/en> (дата обращения: 21.01.2023).
4. Darbre P.D. Overview of air pollution and endocrine disorders // Int. J. Gen. Med. – 2018. – Vol. 11. – P. 191–207. DOI: 10.2147/ijgm.s102230
5. Лещук С.И., Очиржапова Д.Ц. Антропогенное загрязнение атмосферного воздуха и его влияние на здоровье населения // Вестник ИрГЦХА. – 2012. – № 51. – С. 52–61.
6. Diseases due to unhealthy environments: an updated estimate of the global burden of disease attributable to environmental determinants of health / A. Prüss-Ustün, J. Wolf, C. Corvalán, T. Neville, R. Bos, M. Neira // J. Public Health (Oxf.). – 2017. – Vol. 39, № 3. – P. 464–475. DOI: 10.1093/pubmed/fdw085
7. Колпакова А.Ф. О связи антропогенного загрязнения воздуха взвешенными частицами с риском развития онкологических заболеваний (обзор литературы) // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 298–302. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-3-298-302
8. Carpenter D.O., Bushkin-Bedient S. Exposure to chemicals and radiation during childhood and risk for cancer later in life // J. Adolesc. Health. – 2013. – Vol. 52, Suppl. 5. – P. S21–S29. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2013.01.027
9. Bioaccessibility of selected trace metals in urban PM2.5 and PM10 samples: a model study / T. Falta, A. Limbeck, G. Koellensperger, S. Hann // Anal. Bioanal. Chem. – 2008. – Vol. 390, № 4. – P. 1149–1157. DOI: 10.1007/s00216-007-1762-5
10. Ревич Б.А. Эффективен ли проект «Чистый воздух» для улучшения здоровья населения 12 городов? // Экологический вестник России. – 2020. – № 3. – С. 58–68.
11. 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
12. Попова А.Ю. Стратегические приоритеты Российской Федерации в области экологии с позиции сохранения здоровья нации // Здоровье населения и среда обитания – ЗНССО. – 2014. – Т. 251, № 2. – С. 4–7.
13. Стратегические цели развития России на ближайшие 25–30 лет / Л.И. Сафина, Е.С. Свешникова, А.А. Трубин, М.Д. Фадеева // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 7–8. – С. 108–110.
14. Колин К.К. Стратегические цели, приоритеты и проблемы развития России на период до 2030 года // В книге: Стратегическое целеполагание в ситуационных центрах развития / З.К. Авдеева, П.Ю. Барышников, Д.А. Журенков, А.А. Зацаринный, Н.И. Ильин, К.К. Колин, В.Е. Лепский, Г.Г. Малинецкий [и др.]. – М.: ООО «Когито-Центр», 2018. – С. 63–105.
15. Гигиеническая оценка эффективности воздухоохраных мероприятий на объектах теплоэнергетики / А.М. Андришунас, С.В. Клейн, Д.В. Горяев, С.Ю. Балашов, С.Ю. Загороднов // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 11. – С. 1290–1298. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1290-1298
16. Опыт применения статистико-математических технологий для оценки влияния атмосферных загрязнений на здоровье населения в крупном промышленном центре / Д.В. Суржиков, В.В. Кислицына, В.А. Штайгер, Р.А. Голиков // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 7. – С. 663–667. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-7-663-667
17. Здоровье мегаполиса. Международный рейтинг городов-лидеров повестки Urban Health / С. Ганжинова, И. Краснопорова, Г. Мальцев, П. Рачев, Н. Румянцев. – М.: Автономная некоммерческая организация «Московский урбанистический форум», 2019. – 600 с.
18. Использование данных регионального информационного фонда СГМ для оценки риска здоровью населения г. Липецка / С.И. Савельев, В.А. Бондарев, Н.В. Нахичеванская, М.Ф. Полякова, Г.А. Юрьев, В.М. Салтыков, Е.А. Голованова // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 1. – С. 41–51.

19. Методические подходы к обработке результатов лабораторного мониторинга качества атмосферного воздуха для целей проведения оценки риска здоровью / Е.Л. Овчинникова, С.В. Никитин, А.С. Колчин, Ю.А. Новикова, В.Н. Федоров, А.С. Крига, О.В. Плотникова, М.Н. Черкашина [и др.] // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2022. – № 3. – С. 36–43. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-3-36-43

20. 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

21. 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

Зайцева Н.В., Май И.В. Качество атмосферного воздуха и показатели риска здоровью как объективные критерии результативности воздухоохранной деятельности на территориях городов-участников федерального проекта «Чистый воздух» // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 4–12. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.01

UDC 614.442: 578.834.1

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.01.eng



Research article

AMBIENT AIR QUALITY AND HEALTH RISKS AS OBJECTIVE INDICATORS TO ESTIMATE EFFECTIVENESS OF AIR PROTECTION IN CITIES INCLUDED INTO THE ‘CLEAN AIR’ FEDERAL PROJECT

N.V. Zaitseva, I.V. May

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

It is important to estimate effectiveness and results achieved by measures implemented within the ‘Clean Air’ Federal project as regards public health in cities included into it.

The aim of this study was to analyze changes in levels of ambient air pollution and airborne health risks in cities included into the ‘Clean Air’ Federal project in dynamics over 2020–2022 and to estimate whether the measures aimed at reduction of emissions were adequate to risk rates and factors.

The study relied on analyzing the results of field observations over ambient air quality within social and hygienic monitoring. Monitoring covered priority chemicals that made 95 % contributions to impermissible health risks according to dispersion calculations. Risk assessment was performed as per standard algorithms and indicators. Adequacy of air protection and correctness of its orientation were estimated in Norilsk as an example city.

The study established that levels of harmful chemicals in ambient were higher than hygienic standards over the analyzed period in all the cities participating in the project. We did not detect any significant reduction in ambient air pollution; there were no positive trends in health risks rates either. In 2022, a risk of respiratory diseases under chronic exposure was ranked as high (hazard index or HI 10.5÷43) in Chelyabinsk, Mednogorsk, Norilsk, Krasnoyarsk, Lipetsk, and Chita; it was ranked as ‘alerting’ in Bratsk, Chita, Novokuznetsk, Magnitogorsk, and Omsk (HI 4.0÷5.8). A permissible risk was identified over the analyzed period only in Cherepovets (HI<3).

So far, reductions in emissions of pollutants declared by economic entities have not ensured absence of impermissible health risks in 11 out of 12 cities. Ungrounded orientation to a 20 % reduction in emissions of all the economic entities included in the experiment and failure to consider risk indicators when setting quotas for emissions can lead to absence of any substantial effects for public health in the analyzed cities. In some cases, this may even result in excessive spending on activities that do not have any significant influence on a sanitary-hygienic situation.

Keywords: Federal project, social and hygienic monitoring, ambient air quality, health risk, air protection, hazard index, setting quotas for emissions.

© Zaitseva N.V., May I.V., 2023

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>).

References

1. Martsinkovskiy O.A., Dvinyanina O.V., Vas'kina A.A., Romanov A.V. Federal project "Clean Air": a new standard of living. *Standarty i kachestvo*, 2022, no. 3, pp. 93–95 (in Russian).
2. Shpakova R.N. Federal'nyi proekt «Chistyiy vozdukh» kak instrument resheniya ekologicheskikh problem ['Clean Air' Federal project as a tool for solving environmental problems]. In book: *Obzor realizatsii natsional'nykh proektov v Rossiiskoi Federatsii: tselepolaganie i dostizhenie* [Overview of the implementation of national projects in the Russian Federation: goal setting and achievement]; by V.I. Dobrosotskii, R.N. Shpakova, G.N. Voinikova [et al.]. Moscow, OOO «Izd-vo Magistr», 2022, pp. 25–53 (in Russian).
3. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. Geneva, WHO, 2016. Available at: <https://www.who.int/airpollution/ambient/health-impacts/en> (January 21, 2023).
4. Darbre P.D. Overview of air pollution and endocrine disorders. *Int. J. Gen. Med.*, 2018, vol. 11, pp. 191–207. DOI: 10.2147/ijgm.s102230
5. Leshchuk S.I., Ochirzhapova D.Ts. Anthropogenic contamination of atmosphere air and its influence on population's health. *Vestnik IrGSKhA*, 2012, no. 51, pp. 52–61 (in Russian).
6. Prüss-Ustün A., Wolf J., Corvalán C., Neville T., Bos R., Neira M. Diseases due to unhealthy environments: an updated estimate of the global burden of disease attributable to environmental determinants of health. *J. Public Health (Oxf.)*, 2017, vol. 39, no. 3, pp. 464–475. DOI: 10.1093/pubmed/fdw085
7. Kolpakova A.F. On the relationship of anthropogenic air pollution by particulate matter with cancer risk. *Gigiena i sanitariya*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 298–302. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-3-298-302 (in Russian).
8. Carpenter D.O., Bushkin-Bedient S. Exposure to chemicals and radiation during childhood and risk for cancer later in life. *J. Adolesc. Health*, 2013, vol. 52, suppl. 5, pp. S21–S29. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2013.01.027
9. Falta T., Limbeck A., Koellensperger G., Hann S. Bioaccessibility of selected trace metals in urban PM2.5 and PM10 samples: a model study. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2008, vol. 390, no. 4, pp. 1149–1157. DOI: 10.1007/s00216-007-1762-5
10. Revich B.A. How effective is "Clean Air for health in 12 cities" project? *Ekologicheskii vestnik Rossii*, 2020, no. 3, pp. 58–68 (in Russian).
11. 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
12. Popova A.Yu. Strategic priorities of the Russian Federation in the field of ecology from the position of preservation of health of the nation. *ZNiSO*, 2014, vol. 251, no. 2, pp. 4–7 (in Russian).
13. Safina L.I., Sveshnikov E.S., Trubin A.A., Fadeeva M.D. Strategicheskie tseli razvitiya Rossii na blizhaishie 25–30 let [Strategic goals of Russia's development for the next 25–30 years]. *Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii*, 2016, no. 7–8, pp. 108–110 (in Russian).
14. Kolin K.K. Strategic aims, priorities and problems of development of Russia for the period till 2030. In book: *Strategic goal-setting in situational centers of development*; by Z.K. Avdeeva, P.Yu. Baryshnikov, D.A. Zhurenkov, A.A. Zatsarinnyi, N.I. Ilin, K.K. Kolin, V.E. Lepsky, G.G. Malinetsky [et al.]. Moscow, OOO «Kogito-Tsentru», 2018, pp. 63–105 (in Russian).
15. Andrishunas A.M., Kleyn S.V., Goryaev D.V., Balashov S.Yu., Zagorodnov S.Yu. Hygienic assessment of air protection activities at heat-and-power engineering enterprises. *Gigiena i sanitariya*, 2022, vol. 101, no. 11, pp. 1290–1298. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1290-1298 (in Russian).
16. Surzhikov D.V., Kislitsyna V.V., Shtaiger V.A., Golikov R.A. Experience in using statistical and mathematical technologies to assess the impact of atmospheric pollution on public health in a large industrial center. *Gigiena i sanitariya*, 2021, vol. 100, no. 7, pp. 663–667. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-7-663-667 (in Russian).
17. Ganzhinova S., Krasnoperova I., Mal'tsev G., Rachev P., Rumyantsev N. Zdorov'e megapolisa. Mezhdunarodnyi renking gorodov-liderov povestki Urban Health [Metropolitan health. International ranking of leading cities on the Urban Health agenda]. Moscow, Avtonomnaya nekommercheskaya organizatsiya «Moskovskii urbanisticheskii forum» Publ., 2019, 600 p. (in Russian).
18. Savelyev S.I., Bondarev V.A., Nakhichevanskaya N.V., Polyakova M.F., Yuriev G.A., Saltykov V.M., Golovanova E.A. Using data from a regional information fund of social and environmental health monitoring to assess human health risks in Lipetsk. *Health Risk Analysis*, 2013, no. 1, pp. 41–51. DOI: 10.21668/health.risk/2013.1.06.eng
19. Ovchinnikova E.L., Nikitin S.V., Kolchin A.S., Novikova Yu.A., Fedorov V.N., Kriga A.S., Plotnikova O.V., Cherka-shina M.N. [et al.]. Methodological approaches to processing laboratory results of ambient air quality monitoring for the purposes of human health risk assessment. *ZNiSO*, 2022, no. 3, pp. 36–43. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-3-36-43 (in Russian).
20. Gurvich V.B., Kozlovskikh D.N., Vlasov I.A., Chistyakova I.V., Yarushin S.V., Kornilov A.S., Kuzmin D.V., Ma-lykh 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).

Zaitseva N.V., May I.V. Ambient air quality and health risks as objective indicators to estimate effectiveness of air protection in cities included into the 'Clean air' Federal project. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 4–12. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.01.eng

Получена: 05.02.2023

Одобрена: 11.03.2023

Принята к публикации: 25.03.2023



Научная статья

ДИНАМИКА, СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ СМЕРТНОСТИ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ АРКТИЧЕСКОГО МАКРОРЕГИОНА

Б.А. Ревич¹, Т.Л. Харькова^{1,2}, Е.А. Кваша²¹Институт народно-хозяйственного прогнозирования Российской академии наук, Россия, 117418, г. Москва, Нахимовский пр., 47²Институт демографии имени А.Г. Вишневского Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», Россия, 109028, г. Москва, Большой Трёхсвятительский пер., 3

Предстоящее увеличение рабочих мест в Арктическом макрорегионе потребует большого количества местных трудовых ресурсов. Однако сейчас на этих территориях происходит заметное сокращение населения трудоспособного возраста. С 2014 по 2020 г. отток населения происходил везде, кроме Ямало-Ненецкого автономного округа, и был наиболее выражен в Архангельской и Мурманской областях, Республике Коми. Колебания доли трудоспособного населения в Архангельской области и Ненецком автономном округе практически совпадают с динамикой по стране (сокращение составляет 2–3 %), но в Магаданской области, Чукотском округе, Мурманской области, Республике Коми они достигают 5–7 %.

Повышенная смертность в Арктическом макрорегионе, по сравнению со средними по стране показателями, на большинстве этих территорий обусловлена дискомфортом приарктического климата, трудной доступностью населенных пунктов, отдаленностью от них базовых медицинских учреждений и другими причинами. Происходящее снижение смертности трудоспособного населения пока еще не достигло среднего показателя по России в доковидный период. Среди основных причин повышенной смертности лидируют: ишемическая болезнь сердца (Чукотский АО, Архангельская и Мурманская области); инсульт (республики Карелия и Коми); внешние причины, в том числе случайные отравления алкоголем (Республики Карелия и Коми, Архангельская область).

Для сохранения здоровья трудоспособного населения необходимы разработка и реализация региональных программ по снижению заболеваемости и смертности по ведущим причинам, специфичным для каждого отдельного региона, с учетом опыта работ других арктических регионов. Здесь необходимо внедрение более эффективного управления здравоохранением: реализация особых моделей для разных групп населения со специфическими условиями труда и образа жизни, развитие частно-государственного партнерства, повышение доступности медицинской помощи.

Ключевые слова: Арктика, демография, здоровье населения, смертность, трудоспособное население, профилактика, условия труда и образа жизни, макрорегион, природно-климатические условия.

Развитие Арктического макрорегиона – одна из основных задач развития страны, поэтому проблема сохранения численности населения на этой территории исследуется демографами, медиками, экономистами, социологами и представителями других профессий [1–4]. Среди всех российских регионов Арктика выделяется наиболее интенсивным оттоком населения. Активная миграция с этих территорий началась в 90-е гг., и только за 2000–2018 гг. численность населения сократилась с 11,6 до 9,9 млн человек, или почти на 15 % [5].

В Арктическую зону Российской Федерации, согласно Указу Президента от 2014 г.¹, полностью входят Мурманская область, Ненецкий, Ямало-Ненецкий и Чукотский автономные округа и частично районы Архангельской области – 58 %, Республик Коми – 9 %; Саха (Якутия) – 7 % и Карелии – 6,5 %. Этот список уже дважды был дополнен некоторыми территориями Якутии и Республики Карелии. Для оценки показателей смертности трудоспособного населения на собственно арктиче-

© Ревич Б.А., Харькова Т.Л., Кваша Е.А., 2023

Ревич Борис Александрович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и заведующий лабораторией прогнозирования качества окружающей среды и здоровья населения (e-mail: brevich@yandex.ru; тел.: 8 (499) 129-18-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7528-6643>).

Харькова Татьяна Леонидовна – кандидат экономических наук, старший научный сотрудник лаборатории прогнозирования качества окружающей среды и здоровья населения (e-mail: tatkharkova@mail.ru; тел.: 8 (910) 479-69-84; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7460-1966>).

Кваша Екатерина Александровна – кандидат экономических наук, старший научный сотрудник (e-mail: keapost@mail.ru; тел.: 8 (916) 811-19-52; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-5484>).

ской и приарктической территориях использовано понятие «макрорегион», то есть географический ареал, объединяющий в группу различные регионы со схожими природно-климатическими условиями близостью к циркумполярному кругу. Необходимость использовать сведения о смертности населения именно на уровне субъекта РФ, а не на муниципальном уровне, связана с тем, что наиболее достоверная информация об этих показателях находится в управлениях статистики региональных центров, где она проходит необходимую проверку в соответствии со свидетельствами о смерти. Кроме того, специализированная медицинская помощь, в том числе высокотехнологичная, доступна именно в столицах арктических и приарктических территорий, что нужно учитывать при интерпретации данных о смертности и других показателей состояния здоровья арктического населения.

Демографические процессы на российских арктических территориях детально описаны в обстоятельной коллективной монографии под редакцией профессора В.В. Фаузера [3], но особенности смертности именно трудоспособного населения, а также территориальные различия еще недостаточно изучены. Между тем отдельные исследования свидетельствуют о более высокой смертности в небольших промышленных городах (Апатитах, Канда-лакше, Кировске и Мончегорске) Мурманской области, по сравнению с Мурманском [6]. Весьма интересные результаты получены при сопоставлении смертности населения двух городов с высокой степенью дискомфорта климата – Якутска (340 тыс. человек) и Нижневартовска (250 тыс. человек). Смертность от такой основной причины, как сердечно-сосудистые заболевания, в возрасте от 20 до 44 лет за 2011–2018 гг. оказалась выше в Нижневартовске, чем в Якутске, что авторы исследований объясняют высокой долей коренного населения, генетически хорошо адаптированного к холоду. Кроме того, определенное значение имеет и традиционное питание якутского населения. Однако анализ возрастной структуры смертности показал более высокую смертность от цереброваскулярных заболеваний (инсультов) населения старших возрастов Якутска [7].

Неожиданные результаты демонстрирует исследование наиболее высоких показателей смертности от внешних причин на основе данных Единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС) за 2011–2016 гг. В группу территорий для этого исследования из Арктического мак-

рорегиона вошли Республика Саха (Якутия) и Магаданская область, где на фоне снижения общей смертности и смертности от болезней системы кровообращения (БСК) не произошло снижения смертности от внешних причин. Более того, в 2016 г. впервые за изучавшийся период смертность от внешних причин превысила смертность от болезней системы кровообращения (БСК) на 5,8 % и составила 227 случаев на 100 тыс. населения, то есть вышла на первое место среди причин смерти [8], что не свойственно другим территориям.

Для Арктического макрорегиона характерно пространственное неравенство по уровню смертности на отдельных территориях, в том числе внутри отдельного федерального субъекта [9, 10], однако в целом для всей огромной арктической территории такое исследование еще не проведено. Между тем изучение пространственного неравенства уровня смертности в России – одна из основных демографических задач для прогнозов социально-экономического состояния страны² [11, 12]. Без такого анализа невозможно определить наиболее проблемные территории, ведущие причины повышенной смертности трудоспособного населения и разработать сценарии этих демографических показателей на перспективу.

Именно в Арктике проблема здоровья населения трудоспособного возраста особенно актуальна из-за планов создания до 2030 г. 180 тыс. рабочих мест, которые не могут быть заполнены только за счет вахтовиков. Кроме того, существуют значительные проблемы со здоровьем этой группы трудоспособного населения. Психологи на основе использования специальных тестов констатируют, что работающие вахтовым методом в арктических широтах должны обладать достаточно высоким уровнем интеллектуального развития, умением субъективно оценивать собственное состояние здоровья и быть способными к саморегуляции [13]. Возникает вопрос о возможности собрать такую весьма специфическую группу вахтовиков, так как за последние годы снизился уровень удовлетворенности работы вахтовым методом. Привлекательным остается только уровень оплаты труда [14], но в дальнейшем по мере снижения объемов добычи углеводородов и это преимущество может сойти на нет.

Материалы и методы. Анализ показателей смертности населения, в том числе в трудоспособном возрасте (15–64 года), проведен на основе данных годовых отчетов Росстата о естественном движении населения (форма годового отчета Росстата С51

¹ О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации: Указ Президента РФ от 2 мая 2014 г. № 296 [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70547984> (дата обращения: 18.12.2022).

² Щур А.Е. Различия смертности по регионам, городам с разной численностью населения и сельской местности в России: резюме дис. ... канд. соц. наук. – М., 2022. – 24 с.; Школьников В.М. Географические факторы продолжительности жизни // Известия АН СССР. Серия географическая. – 1987. – № 3. – С. 35–44.

«Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти») и среднегодовом населении за 2000–2021 гг. На основе полученных данных рассчитаны возрастные коэффициенты смертности от всех причин в целом, а также от основных классов причин смерти. Для устранения влияния различий в возрастном составе населения сравнительный региональный анализ смертности проведен на основе рассчитанных стандартизованных коэффициентов смертности согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10). В качестве стандарта использовалось Европейское стандартное

население (1976 г.). Для оценки динамики смертности (трендов) применялся линейный регрессионный анализ с использованием программ IBM SPSS Statistics 21. В качестве порогового значения при принятии решения о статистически значимом различии трендов был взят общепринятый уровень $p = 0,05$. Из-за значительных колебаний показателей смертности по некоторым причинам смерти в Ненецком, Ямало-Ненецком и Чукотском автономных округах (АО), Магаданской области с небольшой численностью населения на перечисленных территориях в табл. 1 и 2 тренды не представлены.

Таблица 1

Статистически значимые ($p < 0,05$) тренды снижения смертности по отдельным причинам всего населения Арктического макрорегиона и России за 2000–2021 гг.

Территория	Мужчины		Женщины	
Все причины				
	Тренд	95 % ДИ	Тренд	95 % ДИ
Ненецкий АО	-65,2	-82,6 ÷ -47,7	-42,7	-52,2 ÷ -33,2
Ямало-Ненецкий АО	-31,5	-41,7 ÷ -21,3	-21,8	-27,1 ÷ -16,4
Чукотский АО	-66,0	-94,4 ÷ -37,5	«нд»	
Республика Карелия	-58,7	-74,6÷ -42,7	-26,2	-34,1 ÷ -18,2
Республика Коми	-56,2	-70,1 ÷ -42,4	-27,2	-34,5 ÷ -19,8
Архангельская обл.	-59,8	-72,7 ÷ -46,8	-26,1	-32,2 ÷ -19,9
Мурманская обл.	-54,5	-68,7 ÷ -40,2	-22,7	-30,2 ÷ -15,2
Магаданская обл.	-71,0	-81,0 ÷ -61,1	-27,5	-33,1 ÷ -21,9
Республика Саха (Якутия)	-46,2	-54,5 ÷ - 38,0	-25,1	-30,6 ÷ -19,7
Российская Федерация	-45,3	-54,6 ÷ - 36,1	-17,8	-23,2 ÷ -12,4
Болезни системы кровообращения				
Ненецкий АО	-49,3	-63,1 ÷ -35,6	-41,9	-47,9 ÷ -35,9
Ямало-Ненецкий АО	-19,4	-25,6 ÷ -13,1	-19,5	-21,7 ÷ -17,3
Чукотский АО	«нд»		«нд»	
Республика Карелия	-40,4	-46,8 ÷ -34,0	-24,9	-28,6 ÷ -21,2
Республика Коми	-34,4	-41,4 ÷ -27,4	-21,3	-24,6 ÷ -18,1
Архангельская обл.	-36,8	-41,9 ÷ -31,6	-19,8	-22,7 ÷ -17,0
Мурманская обл.	-37,4	-43,8 ÷ -31,1	-20,4	-23,1 ÷ -17,6
Магаданская обл.	-40,7	-47,7 ÷ -33,7	-24,9	-28,5 ÷ -21,2
Республика Саха (Якутия)	-22,6	-28,1 ÷ -17,0	-16,4	-19,4 ÷ -13,3
Российская Федерация	-31,7	-35,7 ÷ -27,6	-19,7	-21,9 ÷ -17,6
В том числе				
Ишемическая болезнь сердца				
Ненецкий АО	-35,6	-46,3 ÷ -24,8	-18,7	-22,1 ÷ -15,3
Ямало-Ненецкий АО	«нд»		«нд»	
Чукотский АО	«нд»		«нд»	
Республика Карелия	-20,6	-24,6 ÷ -16,6	-9,4	-11,5 ÷ -7,3
Республика Коми	-15,4	-19,4 ÷ -11,5	-9,4	-11,5 ÷ -7,3
Архангельская обл.	-15,6	-17,6 ÷ -13,5	-3,4	-4,9 ÷ -1,9
Мурманская обл.	-17,5	-20,6 ÷ -14,4	-5,3	-6,5 ÷ -4,1
Магаданская обл.	-16,8	-23,1 ÷ -10,5	-6,6	-8,9 ÷ -4,3
Республика Саха (Якутия)	-8,1	-11,3 ÷ -4,9	-4,0	-6,0 ÷ -1,9
Российская Федерация	-15,0	-17,1 ÷ -12,8	-7,0	-8,1 ÷ -5,9
Цереброваскулярные болезни				
Ненецкий АО	«нд»		-13,5	-16,1 ÷ -10,9
Ямало-Ненецкий АО	«нд»		-9,1	-11,1 ÷ -7,1
Чукотский АО	«нд»		«нд»	
Республика Карелия	-19,1	-21,6 ÷ -16,6	-15,7	-17,2 ÷ -14,2
Республика Коми	-17,9	-20,6 ÷ -15,1	-14,5	-16,4 ÷ -12,6
Архангельская обл.	-17,6	-21,2 ÷ -14,0	-14,4	-17,4 ÷ -11,5

Окончание табл. 1

Территория	Мужчины		Женщины	
Мурманская обл.	-16,5	-19,7 ÷ -13,3	-12,3	-14,6 ÷ -10,0
Магаданская обл.	«нд»		-6,4	-8,2 ÷ -4,6
Республика Саха (Якутия)	-4,6	-5,7 ÷ -3,5	-4,1	-4,8 ÷ -3,3
Российская Федерация	-12,5	-13,9 ÷ -11,1	-9,9	-10,9 ÷ -8,9
Внешние причины				
Ненецкий АО	-20,0	-24,4 ÷ -15,5	-4,8	-6,2 ÷ -3,3
Ямало-Ненецкий АО	-8,9	-10,3 ÷ -7,4	-2,8	-3,3 ÷ -2,3
Чукотский АО	-11,1	-15,8 ÷ -6,5	«нд»	
Республика Карелия	-19,4	-22,4 ÷ -16,4	-5,0	-5,6 ÷ -4,4
Республика Коми	-17,0	-19,3 ÷ -14,7	-4,6	-5,5 ÷ -3,8
Архангельская обл.	-16,6	-19,0 ÷ -14,1	-3,8	-4,4 ÷ -3,2
Мурманская обл.	-9,7	-12,0 ÷ -7,4	-2,0	-2,6 ÷ -1,3
Магаданская обл.	-12,7	-15,3 ÷ -10,2	-3,9	-4,8 ÷ -3,0
Республика Саха (Якутия)	-13,1	-13,9 ÷ -12,2	-2,7	-3,0 ÷ -2,4
Российская Федерация	-13,1	-14,5 ÷ -11,7	-3,1	-3,4 ÷ -2,8

Таблица 2

Статистически значимые ($p < 0,05$) тренды снижения смертности по отдельным причинам трудоспособного населения (15–64 года) Арктического макрорегиона и России за 2000–2021 гг.

Территория	Мужчины		Женщины	
Все причины				
	Тренд	95 % ДИ	Тренд	95 % ДИ
Ненецкий АО	-61,6	-70,1 ÷ -53,1	-16,4	-20,6 ÷ -12,2
Ямало-Ненецкий АО	-28,7	-33,0 ÷ -24,5	-8,8	-10,5 ÷ -7,1
Чукотский АО	-35,1	-47,5 ÷ -22,7	«нд»	
Республика Карелия	-58,2	-71,7 ÷ -44,7	-14,9	-20,0 ÷ -9,8
Республика Коми	-51,4	-62,2 ÷ -40,6	-15,6	-20,3 ÷ -10,9
Архангельская обл.	-59,2	-70,5 ÷ -47,8	-14,6	-18,4 ÷ -10,9
Мурманская обл.	-47,9	-59,5 ÷ -36,2	-12,3	-16,1 ÷ -8,4
Магаданская обл.	-42,5	-48,8 ÷ -36,1	-11,1	-15,2 ÷ -7,1
Республика Саха (Якутия)	-39,4	-44,1 ÷ -34,7	-12,8	-14,9 ÷ -10,7
Российская Федерация	-40,8	-47,4 ÷ -34,1	-9,4	-12,2 ÷ -6,6
Болезни системы кровообращения				
Ненецкий АО	-33,1	-37,9 ÷ -28,2	-11,9	-14,5 ÷ -9,2
Ямало-Ненецкий АО	-12,1	-13,6 ÷ -10,5	-5,0	-5,7 ÷ -4,3
Чукотский АО	«нд»		«нд»	
Республика Карелия	-22,4	-27,1 ÷ -17,8	-7,4	-9,5 ÷ -5,3
Республика Коми	-20,0	-24,6 ÷ -15,3	-8,7	-10,7 ÷ -6,7
Архангельская обл.	-24,8	-29,5 ÷ -20,1	-8,0	-9,7 ÷ -6,3
Мурманская обл.	-26,2	-31,6 ÷ -20,7	-9,3	-11,0 ÷ -7,6
Магаданская обл.	-18,3	-22,2 ÷ -14,4	-6,8	-8,9 ÷ -4,8
Республика Саха (Якутия)	-14,0	-16,6 ÷ -11,5	-6,5	-7,5 ÷ -5,4
Российская Федерация	-16,2	-18,8 ÷ -13,6	-5,8	-6,7 ÷ -4,9
Внешние причины				
Ненецкий АО	-26,5	-33,0 ÷ -20,1	-5,7	-7,1 ÷ -4,3
Ямало-Ненецкий АО	-11,3	-12,9 ÷ -9,8	-2,7	-3,2 ÷ -2,2
Чукотский АО	«нд»		«нд»	
Республика Карелия	-26,6	-30,6 ÷ -22,5	-6,4	-7,3 ÷ -5,6
Республика Коми	-22,7	-25,8 ÷ -19,6	-6,1	-7,2 ÷ -5,0
Архангельская обл.	-23,0	-26,5 ÷ -19,5	-4,9	-5,7 ÷ -4,1
Мурманская обл.	-14,4	-17,8 ÷ -11,0	-2,2	-3,0 ÷ -1,4
Магаданская обл.	-13,8	-16,7 ÷ -10,9	-3,9	-4,9 ÷ -2,9
Республика Саха (Якутия)	-17,0	-18,0 ÷ -15,9	-3,2	-3,5 ÷ -2,9
Российская Федерация	-17,5	-19,4 ÷ -15,6	-3,7	-4,1 ÷ -3,3

Результаты и их обсуждение. Численность населения трудоспособного возраста в Арктическом макрорегионе постепенно снижается, что, естественно, создает недостаток местных трудовых ресурсов. Отток населения с 2014 по 2020 г. происходил на всех территориях, кроме Ямало-Ненецкого АО, и был наиболее выражен в Магаданской области (на 6,8 %), Республике Коми (на 5,9 %) и Архангельской области без Ненецкого автономного округа (на 4,9 %). В остальных регионах убыль в среднем составила 4 % [15]. Динамика доли трудоспособного населения (рис. 1) демонстрирует сходство процесса сокращения доли трудоспособного населения во всех арктических регионах, но темпы этого явления различны. Если в Архангельской области и Ненецком АО они практически совпадают с динамикой по стране в целом, и сокращение составляет 2–3 %, то в Магаданской области, Чукотском округе, Мурманской области, Республике Коми оно достигает 5–7 %. Несмотря на столь значительное снижение доли трудоспособного населения, именно на этих территориях доля этой возрастной группы остается наибольшей – более 73 %. Вполне возможно, что и в последующие годы эта устойчивая тенденция сохранится, но в значительной степени это будет зависеть от социально-экономической ситуации на каждой арктической территории.

Динамика и особенности общей смертности от всех причин. В течение двух первых десятилетий XXI в. тенденции смертности населения Арктического макрорегиона в целом повторяли общероссийские, но уровень их различался (рис. 2). Если в Ямало-Ненецком автономном округе стандартизо-

ванный коэффициент смертности (СКС) от всех причин у мужчин в среднем за весь рассматриваемый период был ниже на 10 %, по сравнению с общероссийскими показателями, то в Чукотском автономном округе, Магаданской области, Республика Карелии и Коми этот показатель был выше среднего по стране более чем на 20 %. Также в Ненецком автономном округе, Архангельской и Мурманской областях превышение составляло 10–15 %, и лишь в Республике Саха (Якутия) СКС от всех причин у мужчин ненамного превышал общероссийские показатели (на 3 %). При этом отметим, что за два десятилетия разброс показателей смертности на этих территориях немного снизился.

Несколько иная ситуация отмечается у женщин: наиболее близок к общероссийскому уровню СКС от всех причин Ямало-Ненецкий АО, точнее превышает его на 3,3 %. Более всего СКС от всех причин у женщин превосходит общероссийские показатели в Чукотском АО – в 1,5 раза больше и в Магаданской области – почти на треть. В Ненецком АО, Республиках Карелии, Коми и Саха (Якутия) и Мурманской области превышение в среднем составляет от 10 до 15 %, а в Архангельской области – 5,5 %. Причем в 2020 и 2021 гг. в Архангельской области СКС от всех причин у женщин отмечается даже ниже соответствующего показателя по России в целом, соответственно на 5,3 и 3,1 %. Различия уровней смертности между регионами у женщин меньше, чем у мужчин, на протяжении всего периода. К 2021 г. отмечается значительное сближение показателей смертности женщин между регионами.

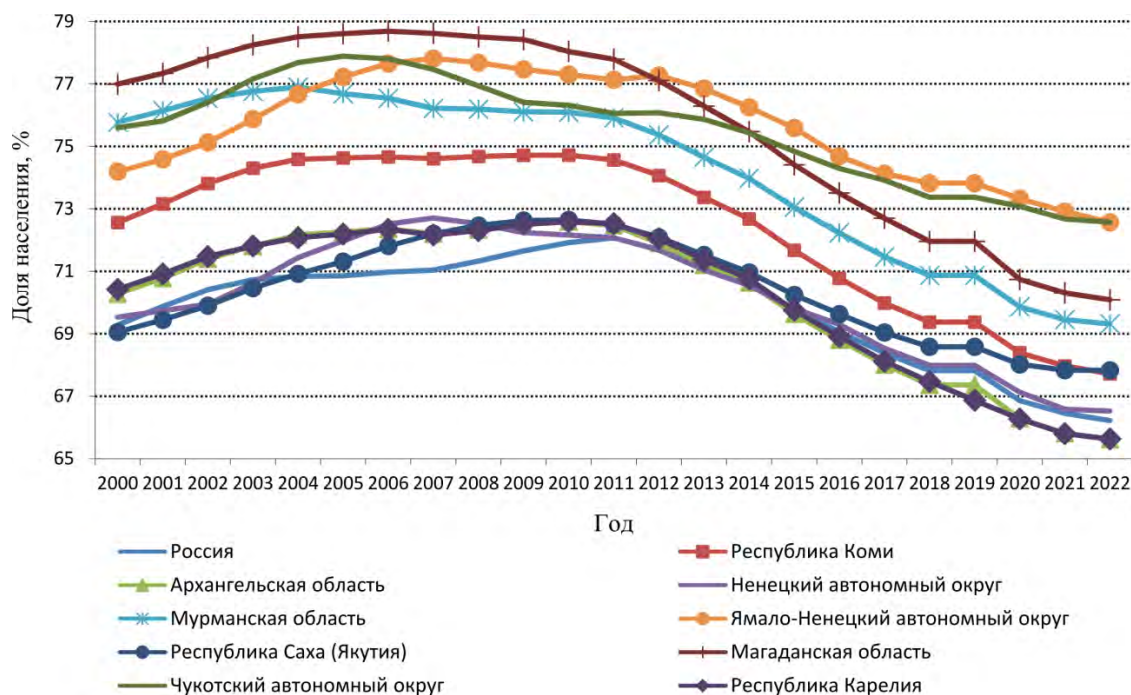


Рис. 1. Доля населения в возрасте 15–64 лет в общей численности населения на отдельных территориях Арктического макрорегиона и России на начало 2000–2022 гг.

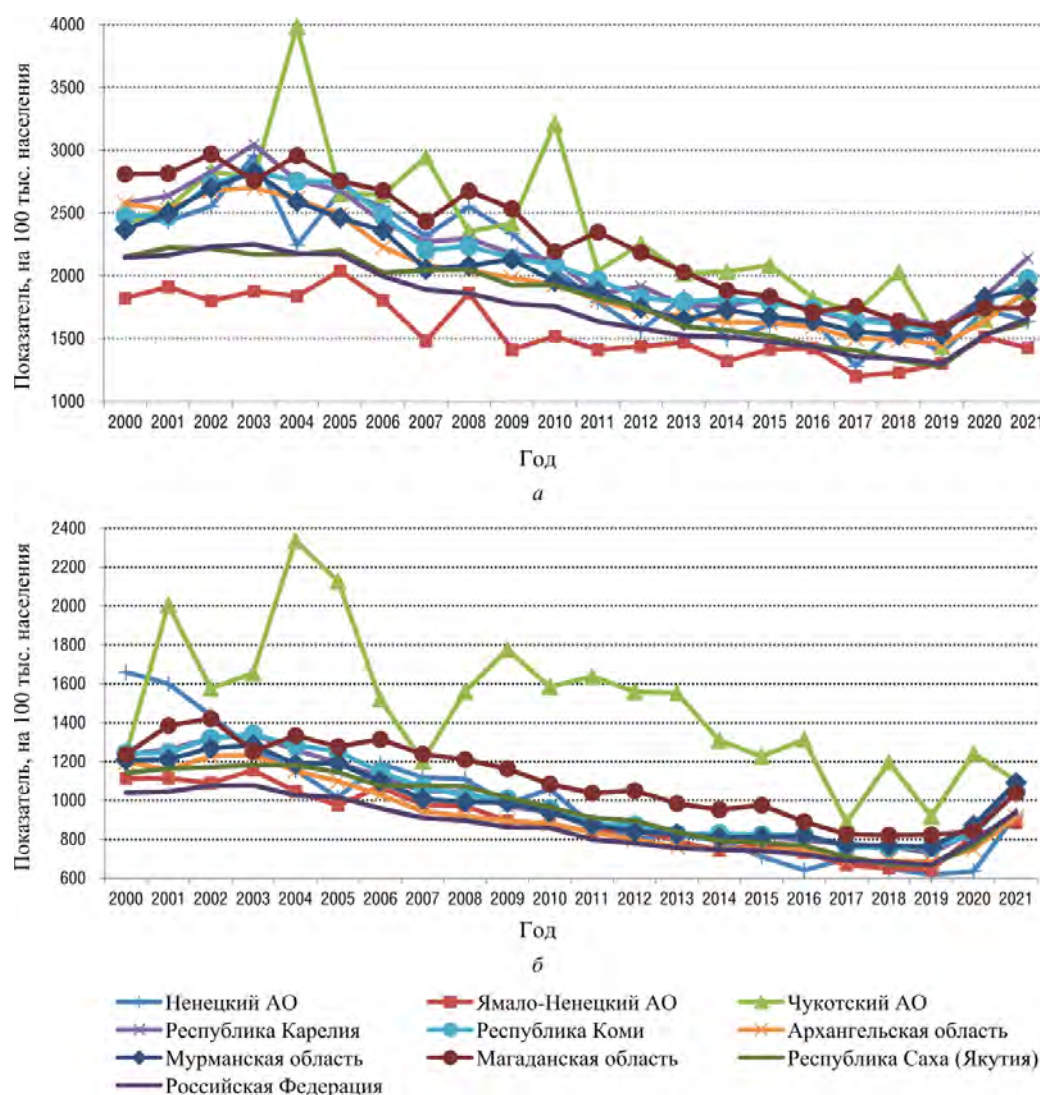


Рис. 2. Динамика стандартизованных коэффициентов смертности мужчин и женщин от всех причин в Арктическом макрорегионе и России на 100 тысяч населения, 2000–2021 гг.: а – мужчины, б – женщины

В целом смертность мужчин традиционно выше смертности женщин как в целом по России, так и в Арктическом макрорегионе. СКС от всех причин у мужчин выше, чем у женщин, почти в 2 раза, и только в Чукотском АО различия немного меньше: превышение составляет 1,5 раза, что, прежде всего, связано с более высокой смертностью женщин в данном округе по сравнению с другими регионами.

Тренды общей смертности, а также от крупных групп причин смерти населения в Арктическом макрорегионе и по стране в целом за период 2000–2021 гг. представлены в табл. 1. В случаях, когда полученные тренды не подтверждены статистически, в таблице указано «нд» (прежде всего это встречается в Ненецком и Чукотском АО). Снижение смертности от всех причин темпами, статистически значимо опережающими страновой тренд, у мужчин происходит на всех территориях Арктического макрорегиона, кроме Ямало-Ненецкого АО, где темпы снижения почти на треть меньше общероссийских.

У женщин же темпы снижения смертности выше общероссийских на всей территории Арктического макрорегиона, особенно в Ненецком и Чукотском АО. Снижение общей смертности и в России, и в Арктическом макрорегионе более интенсивно происходит у мужчин по сравнению с женщинами.

Тенденции смертности населения трудоспособного возраста (15–64 года) Арктического макрорегиона в целом не отличаются от общероссийских, но в то же время имеют свои особенности (рис. 3). Так, СКС в возрасте 15–64 лет и у мужчин, и у женщин в Ямало-Ненецком АО в среднем за весь период почти на четверть ниже общероссийского показателя, тогда как в Чукотском АО и Республике Карелии, напротив, СКС у мужчин выше более чем на 30 %. У женщин, как и у мужчин, наибольшее превышение СКС отмечается в Чукотском АО – более чем в 1,5 раза и Магаданской области – почти на треть. На остальных территориях смертность и мужчин, и женщин в трудоспособном возрасте также выше общероссийских показателей.

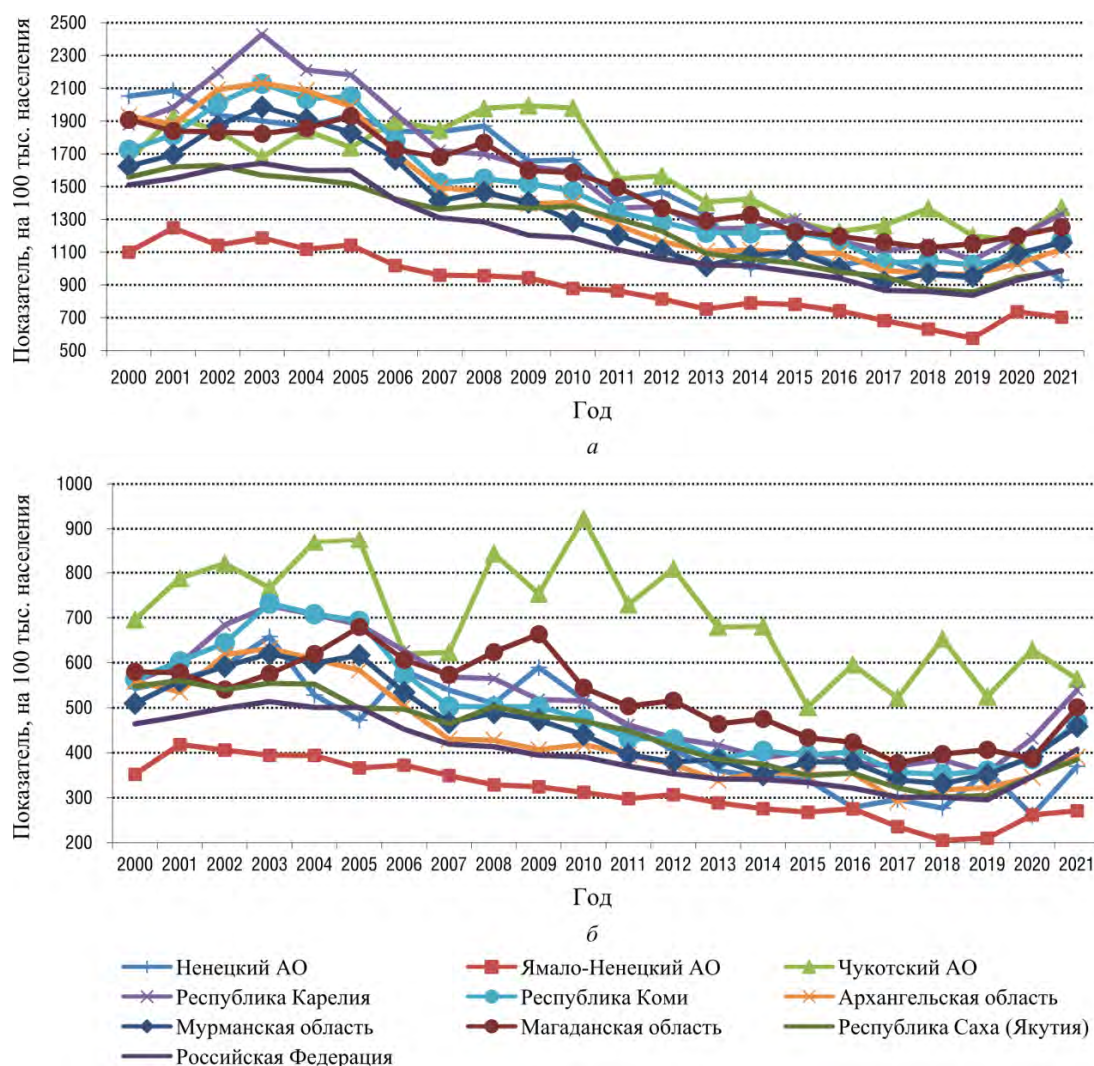


Рис. 3. Динамика стандартизованных коэффициентов смертности мужчин и женщин в возрасте 15–64 лет от всех причин в Арктическом макрорегионе и России на 100 тысяч населения, 2000–2021 гг.: а – мужчины, б – женщины

Тренды снижения смертности в возрасте 15–64 лет у мужчин в Ямало-Ненецком и Чукотском АО были немного ниже, а в Магаданской области и Республике Якутия – на уровне общероссийских темпов. Напротив, на остальных территориях уровень смертности в трудоспособном возрасте снижался более высокими темпами, чем в России в целом. У женщин во всех субъектах Арктического макрорегиона, кроме Ямало-Ненецкого АО, темпы снижения смертности превышали общероссийские показатели.

Структура смертности населения трудоспособного возраста Арктического макрорегиона по причинам в целом соответствует общероссийской: от 70 до 80 % приходится суммарно на БСК, новообразования и внешние причины смерти. При этом отметим, что на территориях Арктического макрорегиона доля этих трех крупных групп-классов причин смерти в среднем все же выше, чем в России в целом, прежде всего у мужчин. Также отметим, что доля внешних причин смерти в общей структуре смертности трудоспособного населения выше в два

раза и более, а доля БСК значительно меньше, чем среди всего населения России.

Динамика и особенности смертности по отдельным причинам. В среднем за период 2000–2021 гг. на всех территориях Арктического макрорегиона, кроме Ямало-Ненецкого АО, смертность мужчин от БСК была выше, чем в России в целом. Например, в Мурманской области и Чукотском АО превышение составляло более 30 %, в Архангельской и Магаданской областях и Республике Карелии – более 20 %, в Республике Коми и Ненецком АО – 15 % и лишь в Республике Саха (Якутия) СКС от БСК находился почти на уровне общероссийских показателей, а в Ямало-Ненецком АО даже был ниже на 10 % и более.

Что касается тенденций смертности от БСК, то вплоть до 2019 г. СКС от этой причины повсеместно снижался, но в последующие два года (2020 и 2021 гг.) в связи с развитием пандемии отмечается его рост различной значимости. Так, статистически значимые наиболее высокие тренды снижения смертности

мужчин и женщин от БСК за весь период, по сравнению с общероссийскими значениями, отмечаются в Ненецком АО, Республике Карелии и Магаданской области. В Республике Коми, Архангельской и Мурманской областях тренды снижения немного превышают общероссийские или находятся на их уровне, тогда как в Ямало-Ненецком АО тренды у мужчин более чем в 1,5 раза меньше средних значений по стране, а у женщин находятся почти на том же уровне. Также в Республике Саха (Якутия) тренды снижения смертности от БСК и у мужчин, и у женщин ниже общероссийских показателей.

Как в России в целом, так и в Арктическом макрорегионе в классе БСК около 80 % смертей и у мужчин, и у женщин приходится на ишемическую болезнь сердца и инсульты. В 2000–2021 гг. почти на всех территориях СКС от ишемической болезни сердца находился выше общероссийских показателей, исключение у мужчин и женщин составляет Республика Саха (Якутия), а также у мужчин – Ямало-Ненецкий АО и у женщин – Республики Карелия и Коми, в которых отмечаются более низкие показатели СКС. В то же время в Архангельской и Мурманской областях и Чукотском АО СКС от ишемической болезни сердца у мужчин превышает общероссийские показатели в среднем почти на 30 %. У женщин наибольшее превышение общероссийских показателей смертности отмечается в Чукотском АО – почти в 1,5 раза и в Ненецком АО – почти на треть. Следует отметить несовершенство статистического учета случаев смерти от этой причины, проблемы системы организации медицинской помощи, а также распространенность различных факторов риска [16].

Различия в смертности от инсультов по территориям Арктического макрорегиона по сравнению с Россией в целом показывают аналогичную картину у мужчин и женщин: почти в полтора раза выше СКС от инсультов в Республиках Карелии и Коми, а также в Мурманской области. Напротив, в Республике Саха (Якутия), а также в Ямало-Ненецком АО и Чукотском АО СКС от инсультов в среднем значительно меньше общероссийских.

Что касается трендов снижения смертности от ишемической болезни сердца и инсультов, то прослеживается определенная тенденция: чем выше СКС на отдельных территориях, тем значимее тренд (характерно и для мужчин, и для женщин).

Смертность от новообразований в среднем за весь период менее дифференцирована по территориям Арктического макрорегиона и у мужчин, и у женщин. Однако СКС от новообразований и у мужчин, и у женщин в Магаданской области в среднем выше почти на треть, а в Республиках Карелия и Коми у мужчин также выше на 20 % по сравнению с общероссийскими показателями. Более всего уровень смертности от новообразований близок к общероссийским СКС у мужчин в Республике Саха (Якутия) и у женщин в Архангельской области.

Как известно, высокая смертность от внешних причин в России является одной из первопричин отставания России от развитых стран по ожидаемой продолжительности жизни. Смертность от внешних причин почти на всех территориях Арктического макрорегиона выше общероссийских показателей, особенно в автономных округах – Чукотском АО, где и у мужчин, и у женщин превышение СКС в среднем составляет соответственно 1,7 и 2,6 раза, а также у мужчин в Ненецком АО (в 1,5 раза). Напротив, в Ямало-Ненецком АО у мужчин и Мурманской области у мужчин и женщин СКС от внешних причин в среднем ниже (минус около 10 %), чем в целом по России. Превышение на остальных территориях находится на уровне 20–40 %.

Среди всех внешних причин около 50 % смертей у мужчин и 40 % у женщин приходится на группу причин, объединяющую самоубийства, убийства и повреждения с неопределенными намерениями, как в России в целом, так и в Арктическом макрорегионе. Исключение составляет Мурманская область, где эта доля значительно выше и составляет в среднем в 2000–2021 гг. у мужчин 70,4 %, у женщин – 66,9 %. За рассматриваемый период СКС от данной группы выше общероссийских показателей на всех территориях, кроме уровня смертности мужчин в Ямало-Ненецком АО. При этом наиболее высокие СКС у мужчин отмечаются в Чукотском АО (выше в 1,7 раза), Ненецком АО и Магаданской области (выше в 1,5 раза), а у женщин – в Чукотском АО (в 2,6 раза), в Магаданской и Мурманской областях (соответственно в 1,6 и 1,5 раза).

Что касается такой причины, как случайные отравления алкоголем, то наиболее высокие СКС от этой причины, по сравнению с общероссийскими показателями, отмечаются у мужчин в Республике Коми (выше в 2,2 раза), Архангельской области (в 2,0 раза) и Республике Карелии (в 1,8 раза). У женщин СКС от случайных отравлений алкоголем также в среднем выше в Республике Коми (в 3 раза), Чукотском АО (в 2,7 раза), Республике Карелии (в 2,3 раза). В то же время в Ямало-Ненецком АО и Республике Саха (Якутия) и у мужчин, и у женщин СКС от этой причины в среднем ниже общероссийских показателей.

Смертность от болезней органов дыхания выше, чем в России в целом, в 2000–2021 гг. отмечается в Магаданской области (у мужчин в 1,7 раза и у женщин в 2,1 раза), Чукотском АО (у мужчин в 1,6 раза и у женщин в 2,8 раза), а также у мужчин в Республике Коми и у женщин в Ямало-Ненецком АО (в 1,2 раза). При этом отметим, что почти на всех территориях Арктического макрорегиона, так же как и в России в целом, вплоть до 2019 г. СКС от болезней органов дыхания снижались, а в 2020–2021 гг. отмечается их рост, что, скорее всего, связано с пандемией COVID-19.

Относительно смертности от болезней органов пищеварения, то у мужчин СКС от этого класса в среднем почти на половине территорий Арктическо-

го макрорегиона выше, а в другой половине ниже общероссийских показателей, тогда как у женщин на всех территориях СКС от этой причины превышает общероссийские показатели, причем наиболее значимо в Чукотском АО (в 1,8 раза), в Магаданской области и Республике Коми (в 1,5 раза).

Пространственная дифференциация смертности трудоспособного населения. Сравнение территориальных показателей позволяет определить как наиболее проблемные территории, так и самые распространенные причины, приводящие к повышенной смертности населения трудоспособного возраста. Наиболее благоприятна ситуация в экономически относительно благополучном Ямало-Ненецком АО со сравнительно молодым населением, современными городами (Надым, Новый Уренгой, Тарко-Сале и другие) и вахтовыми поселками, в Архангельской области с хорошо развитой системой здравоохранения, высокими медицинскими технологиями, Региональным сосудистым центром, а также в Республике Саха (Якутия). При этом данные территории значительно различаются возрастным составом населения: так, в Ямало-Ненецком АО доля людей в возрасте 65 лет и старше в общей численности населения в 2021 г. составляла 4,7 %, тогда как в Республике Саха (Якутия) – 9,3 %, а в Архангельской области – 16,7 %. С другой стороны, территории с наиболее высокими показателями смертности – это преимущественно автономные округа, Чукотский и Ненецкий, а также Республики Карелия, Коми, Мурманская и Магаданская области. Улучшение работы сосудистых центров в этих республиках и областях может привести к снижению смертности от инсультов и других заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Весьма интересная ситуация складывается по показателям смертности от новообразований. В Архангельской области и Республике Саха (Якутия) она незначительно отличается от средних по стране показателей (возможно, это результат активной работы университетской кафедры онкологии и онкологических диспансеров). На остальных территориях уровень смертности несколько выше усредненных. Именно на этих двух территориях с давней историей и в двух округах (Ямало-Ненецком и Ненецком) регистрируется минимальная для Арктического макрорегиона смертность трудоспособного населения. Если эти автономные округа и Республика Саха (Якутия) характеризуются наиболее высокими индексами человеческого развития (ИЧР³) и входят в первый квартиль среди всех российских федеральных субъектов, то Архангельская область отличается относительно низким значением этого

показателя из-за низкого основного экономического показателя – индекса дохода. Возможно, что на этой территории относительно низкая смертность была достигнута в результате эффективной работы системы здравоохранения, всего медицинского сообщества, Северного медицинского института.

Трудно интерпретировать показатели смертности от внешних причин. Наиболее низок уровень таких смертей в Ямало-Ненецком АО и Мурманской области, особенно велика смертность от внешних причин в автономных округах – Чукотском и Ненецком, Магаданской области. К сожалению, такая традиционная причина смерти, как случайные отравления алкоголем, в два раза и более превышает средние по стране показатели и в республиках, и в автономных округах, и в областях Арктического макрорегиона. Только на территории Ямало-Ненецкого АО и Республики Саха (Якутия) уровень смертности от этой причины ниже, чем по стране в целом.

Какие меры могут быть приняты по снижению избыточной смертности населения трудоспособного возраста Арктического макрорегиона? В чрезвычайно важной постановочной статье об организации здравоохранения на этой территории [17] рассматриваются «многоаспектные особенности» Арктики и постулируется необходимость реализации особых моделей организации труда и здравоохранения для разных групп населения со специфическими условиями труда и образа жизни. Такие меры условно могут быть разделены на несколько направлений.

Первое – улучшение медицинского обслуживания трудоспособного населения и жителей промышленных городов. В Арктическом макрорегионе наиболее развита корпоративная медицина, особенно в структурах добычи и транспортировки углеводородов, металлургических и горнодобывающих предприятий. Эффективность модернизации системы здравоохранения видна на примере сравнительного анализа смертности мужского населения Норильска и Мончегорска за 2010–2017 гг. Если в Норильске была построена 1000-кочная межрегиональная больница с современным высокотехнологичным медицинским оборудованием при помощи «Норникеля», реализованы специализированные медицинские программы по отдельным видам заболеваний, улучшилась доступность медико-профилактической помощи и были приняты другие меры, то в Мончегорске этого не произошло. В результате в Норильске снизилась смертность от всех причин, показатели смертности от болезней системы кровообращения и других причин стали ниже, чем в Мончегорске, примерно на 10 %⁴.

³ Индекс человеческого развития в России: региональные различия: аналитическая записка [Электронный ресурс] // Аналитический центр при Правительстве РФ. – 2021. – URL: https://ac.gov.ru/uploads/2-Publications/analitika/2022/_2021_long.pdf (дата обращения: 22.12.2022).

⁴ Брылёва М.С. Социально-гигиеническое исследование смертности населения промышленных моногородов Арктики: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2021. – С. 17–18.

На территории Ямало-Ненецкого округа, где работает около 10 тысяч сотрудников ООО «Газпром добыча Надым», этой организацией создана мощная сеть ведомственной системы промышленной профилактической медицины с 32 лечебно-профилактическими учреждениями (ЛПУ), внедрена трехэтапная система реабилитации здоровья с санаторно-курортным лечением. Результатом этой объемной программы стало снижение заболеваемости работающего вахтового персонала [18]. Также при необходимости в эти ЛПУ может обращаться и местное население.

Второе направление – улучшение бюджетного здравоохранения, развитие программ по борьбе с заболеваниями, приводящими к смертельным исходам. По ряду причин смерти такие программы уже функционируют, и их эффективность контролируется на федеральном и региональных уровнях. Например, в регионах выполняются проекты по борьбе с онкологическими заболеваниями, и в них зафиксированы контрольные показатели смертности, которые должны быть достигнуты к 2024 г., а также доля заболеваний, выявленных на ранних стадиях. В эти проекты также включены задания по созданию центров амбулаторной помощи, первичных онкологических кабинетов, различные профилактические и другие меры, направленные на снижение заболеваемости и смертности от этих причин. К сожалению, таких проектов по борьбе с внешними причинами смерти, которые занимают ведущие места в структуре смертности, недостаточно.

Третье – развитие частно-государственного партнерства по охране здоровья населения, что повышает шансы на более эффективное управление, применение бизнес-планов, улучшает доступность медицинской помощи.

Четвертое – развитие доступности медицинской помощи, в том числе за счет санитарной авиации, мобильных медицинских бригад, оптимизации транспортных сообщений с использованием дорожного графа [19]. Пятое – привлечение квалифицированных медицинских кадров. Шестое – приоритетное развитие дистанционных медицинских технологий, развитие медицинских технологий для особых наиболее уязвимых групп населения – коренных народов Севера, моряков, вахтовых работников и других. В этом направлении особенно интересен опыт корпоративной медицины. Так, в содружестве с Томским медицинским университетом создан Центр корпоративной медицины, активно разрабатывающий новые методы удаленной телемедицины, медицинской эвакуации, совершенствование способов оказания медицинской помощи в кризисных ситуациях в отдаленных арктических поселениях,

вахтовых поселках, на морских платформах, кораблях и других плавучих средствах.

Специфической проблемой для Арктического макрорегиона является смертность населения от низкой температуры воздуха. В Республике Саха (Якутия) эта причина занимала второе место в структуре внешних причин и только после 2015 г. отошла на третье место. На приарктической территории от холодовых травм (шифр по МКБ-10 X31 «Воздействие чрезмерно низкой природной температуры») умирает больше людей, чем от ДТП.

Среди различных факторов, влияющих на здоровье населения, именно в Арктическом макрорегионе роль улучшения здравоохранения гораздо более значима, чем на других российских территориях. При этом продолжается воздействие на здоровье населения и других факторов, в первую очередь социально-экономических. Количественные значения этих и других факторов (доходы, бедность, безработица, неудовлетворительные жилищные условия, природно-климатические факторы, загрязнение среды обитания токсичными веществами, поведенческие, личностные факторы риска) рассмотрены во многих исследованиях, в том числе применительно к Арктическому макрорегиону в нашей предыдущей публикации [20]. Яркий пример отрицательного фактора – влияние сокращения косячного фонда в сельской местности Якутии на смертность сельского населения [21].

Избыточная смертность трудоспособного населения – это не только социальная, но и большая экономическая проблема. Для оценки экономического ущерба от повышенной смертности и заболеваемости населения используются различные методы. Приведем некоторые примеры. На основе методических рекомендаций Роспотребнадзора (МР 5.1.0095-14)⁵ определен ущерб в размере около 1,5 % валового регионального продукта от избыточной заболеваемости и смертности (преимущественно от болезней системы кровообращения и новообразований) трудоспособного населения Республики Коми за 2014–2019 гг. в результате воздействия негативных факторов окружающей среды [22]. Примерно такой же экономический ущерб получен при оценке последствий от смертности от артериальной гипертензии – 870 млрд рублей, что соответствовало 1 % ВВП России. Также он весьма значителен при смертности от ишемической болезни сердца, инсультов, хронической обструкционной болезни легких [23]. Экономический ущерб от всех случаев смерти в стране составляет около 1 трлн руб. в год, что составляет 3 % ВВП [24].

Из-за преждевременной смертности огромны потери и потенциально возможной жизни. Высокие по-

⁵ МР 5.1.0095-14. Расчет фактических и предотвращенных в результате контрольно-надзорной деятельности экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения, ассоциированных с негативным воздействием факторов среды обитания: методические рекомендации / утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А.Ю. Поповой 23 октября 2014 г. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015. – 60 с.

казатели смертности до 65 лет служат показателем неудовлетворительной деятельности всего социально-экономического блока государственного управления. Примеры по отдельным территориям показывают, насколько велик экономический ущерб. Например, для Вологодской области он достиг почти 64 млрд 875 млн руб., т.е. около 20 % от ВРП за 2018 г. [25].

При оценке экономического ущерба от избыточной смертности населения экономисты используют и другой метод, основанный на концепции полезности и актуарных подходов. Этот метод позволяет оценить экономический ущерб не только в краткосрочной, но и в долгосрочной перспективе. Напри-

мер, в результате воздействия длительной волны жары в Москве в 2010 г., приведшей к 11 тыс. дополнительных случаев смерти, экономический ущерб находился в пределах 7–12,3 млрд руб., или 1,23–1,57 % ВРП столицы [26]. По миру в целом в 2018 г. до 5 % возросла потеря производительности труда при значениях температурного интегрального индекса WBGT (Wet-Bulb Globe Temperature) сверх 24 °C [27].

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Половинкин В.Н. Человеческие ресурсы – главная проблема развития Севера // Арктика: экология и экономика. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 026–032.
2. Ивантер В.В., Лексин В.Н., Порфирьев Б.Н. Арктический мегапроект в системе государственных интересов и государственного управления // Проблемный анализ и государственно-управленческое проектирование. – 2014. – Т. 7, № 6. – С. 6–24.
3. Российская и Мировая Арктика: население, экономика, расселение / В.В. Фаузер, А.В. Смирнов, Т.С. Лыткина, Г.Н. Фаузер; под ред. проф. В.В. Фаузера. – М.: Политическая энциклопедия, 2022. – 215 с.
4. Лексин В.Н. Организация здравоохранения в Арктической зоне России. Накопленные и новые проблемы и решения // Российский экономический журнал. – 2019. – № 4. – С. 3–20. DOI: 10.33983/0130-9757-2019-4-3-20
5. Мкртчян Н.В. Баланс миграции населения Российского Севера и Арктики в 2010-е годы и его структурные составляющие // Научные труды. Институт народнохозяйственного прогнозирования РАН. – 2021. – С. 304–325. DOI: 10.47711/2076-318-2021-304-325
6. Тихонова Г.И., Горчакова Т.Ю., Чуранова А.Н. Смертность населения трудоспособного возраста в промышленных городах в зависимости от специфики градообразующих предприятий // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 10. – С. 9–15.
7. Особенности смертности населения в городах Крайнего Севера (на примере Нижневартовска и Якутска) / О.В. Шопина, М.М. Салтыкова, А.В. Балакаева, И.П. Бобровницкий // Анализ риска здоровью – 2021. Внешнесредовые, социальные, медицинские и поведенческие аспекты. Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2021: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2021. – Т. 1. – С. 189–200.
8. Щепин О.В., Шишкин Е.В. Анализ смертности от внешних причин среди населения трудоспособного возраста на территории Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, организации здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, № 3. – С. 222–226. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-3-222-226
9. Демографические процессы, динамика трудовых ресурсов и риски здоровью населения Европейской части Арктической зоны России / Б.А. Ревич, Т.Л. Харькова, Е.А. Кваша, Д.Д. Богоявленский, А.Г. Коровкин, И.Б. Королев; под ред. Б.А. Ревича, Б.Н. Порфирьева. – М.: Ленанд, 2016. – 304 с.
10. Ревич Б.А., Харькова Т.Л., Подольная М.А. Динамика смертности и ожидаемой продолжительности жизни населения Арктического/Приарктического региона России в 1999–2014 годах // Экология человека. – 2017. – № 9. – С. 48–58. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-9-48-58
11. Шур А.Е., Тимонин С.А. Центр-периферийные различия продолжительности жизни в России: региональный анализ // Демографическое обозрение. – 2020. – Т. 7, № 3. – С. 108–133. DOI: 10.17323/demreview.v7i3.11638
12. Население России 2017: двадцать пятый ежегодный демографический доклад / отв. ред. С.В. Захаров. – М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2019. – 480 с. DOI: 10.17323/978-5-7598-2124-3
13. Корнеева Я.А., Симонова Н.Н., Дегтева Г.Н. Компоненты адаптационных стратегий как профессионально важные качества специалистов, работающих вахтовым методом в условиях Севера // Экология человека. – 2011. – № 6. – С. 17–21.
14. Силин А.Н. Социологические аспекты вахтового труда на территориях севера Западной Сибири // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2015. – Т. 40, № 4. – С. 109–123. DOI: 10.15838/esc/2015.4.40.7
15. Вызовы и противоречия в развитии Севера и Арктики: демографическое измерение / В.В. Фаузер, А.В. Смирнов, Т.П. Лыткина, Г.Н. Фаузер // Арктика: экология и экономика. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 111–122. DOI: 10.25283/2223-4594-2022-1-111-122
16. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США / С.А. Бойцов, О.В. Зайратьянц, Е.М. Андреев, И.В. Самородская // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 6. – С. 100–107. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-100-107
17. Лексин В.Н., Порфирьев Б.Н. Другая Арктика: Опыт системной диагностики // Проблемы прогнозирования. – 2022. – Т. 190, № 1. – С. 34–44. DOI: 10.47711/0868-6351-190-34-44
18. Мельников И.В., Герелишин И.Я. Система сохранения здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в Арктике на примере ООО «Газпром добыча Надым» // Проблемы сохранения здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Арктике: материалы III Международной научно-практической конференции. – СПб., 2021. – С. 265–271.

19. Шартова Н.В., Грищенко М.Ю., Ревич Б.А. Оценка территориальной доступности медицинских учреждений по открытым данным на примере Архангельской области [Электронный ресурс] // Социальные аспекты здоровья населения: электронный научный журнал. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 1. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/full/1114/27/lang.ru/> (дата обращения: 19.12.2022).
20. Ревич Б.А. Детерминанты общественного здоровья населения в российской Арктике и на приарктических территориях // Проблемы прогнозирования. – 2017. – Т. 160, № 1. – С. 50–61.
21. Слепцов С.С., Слепцова С.С., Бурцева Т.Е. Анализ смертности трудоспособного населения Якутии // Якутский медицинский журнал. – 2022. – Т. 77, № 1. – С. 72–75. DOI: 10.25789/YMJ.2022.77.18
22. Дмитриева Т.Е., Фомина В.Ф. Эколого-экономическая оценка здоровья населения Республики Коми // Арктика: экология и экономика. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 436–448. DOI: 10.25283/2223-4594-2021-3-436-448
23. Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации / Ю.А. Баланова, А.В. Концевая, А.О. Мырзаматова, Д.К. Муканеева, М.Б. Худяков, О.М. Драпкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 415–423. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-05-03
24. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина, Е.Г. Камкин, Е.Л. Бойко, Б.Г. Алякин, Г.Е. Иванова, Н.А. Шамалов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 4–10. DOI: 10.17116/profmed20182114-10
25. Шабунова А.А., Дуганов М.Д., Калашников К.Н. Преждевременная смертность как причина экономических потерь региона // Здравоохранение Российской Федерации. – 2012. – № 3. – С. 26–30.
26. Порфирьев Б.Н. Экономическая оценка людских потерь в результате чрезвычайных ситуаций // Вопросы экономики. – 2013. – № 1. – С. 48–68. DOI: 10.32609/0042-8736-2013-1-48-68
27. The 2019 report of The Lancet Countdown on health and climate change: ensuring that the health of a child born today is not defined by a changing climate / N. Watts, M. Amann, N. Arnell, S. Ayeb-Karlsson, K. Belesova, M. Boykoff, P. Byass, W. Cai [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 394, № 10211. – P. 1836–1878. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32596-6

Ревич Б.А., Харькова Т.Л., Кваша Е.А. Динамика, структура и особенности смертности трудоспособного населения Арктического макрорегиона // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 13–26. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.02

UDC 614.1

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.02.eng



Research article

MORTALITY AMONG ADULTS IN THE ARCTIC MACRO-REGION: DYNAMICS, STRUCTURE AND FEATURES

B.A. Revich¹, T.L. Khar'kova^{1,2}, E.A. Kvasha²

¹Institute of Economic Forecasting of the Russian Academy of Sciences, 47 Nakhimovskii Ave., Moscow, 117418, Russian Federation

²Vishnevsky Institute of Demography of National Research University 'Higher School of Economics', 3 Bolshoi Trekhsvyatitskii lane, Moscow, 109028, Russian Federation

An expected increase in the number of workplaces in the Arctic macro-region will require a lot of available local workforce. However, currently the working age population is declining markedly there. Between 2014 and 2020, the population decreased everywhere, except the Yamal Nenets Autonomous Area; the decrease was the most apparent in the Arkhangelsk region, Murmansk region, and the Komi Republic. Fluctuations in the share of the working age population in the Arkhangelsk region and the Nenets Autonomous Area practically have the same dynamic as in the country as a whole (the decline equals 2–3 %). The greatest declines (5–7 %) were observed in the Magadan region, Chukotka, the Murmansk region and the Komi Republic.

© Revich B.A., Khar'kova T.L., Kvasha E.A., 2023

Boris A. Revich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher and Head of the Laboratory for Environment Quality Prediction and Population Health (e-mail: brevich@yandex.ru; tel.: +7 (499) 129-36-33; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7528-6643>).

Tat'yana L. Khar'kova – Candidate of Economic Sciences, Senior Researcher at the Laboratory for Environment Quality Prediction and Population Health (e-mail: tatkhar'kova@mail.ru; tel.: +7 (910) 479-69-84; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7460-1966>).

Ekaterina A. Kvasha – Candidate of Economic Sciences, Senior Researcher (e-mail: keapost@gmail.ru; tel.: +7 (916) 811-19-52; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-5484>).

Mortality rates in the Arctic macro-region tend to be higher than the national average rate due to uncomfortable Arctic climate, long distances between the settlements and basic healthcare facilities, and some other reasons. A current decline in mortality among the working age population has not reached its national average level yet. The major causes of elevated mortality in the Arctic macro-region include ischemic heart disease (in Chukotka, the Arkhangelsk region and the Murmansk region); stroke (in Karelia and the Komi Republic); external causes including accidental alcohol poisoning (in Karelia, the Komi Republic, and the Arkhangelsk region).

To protect health of the working age population, it is necessary to develop and implement regional programs aimed at reducing mortality due to the major causes, which differ from one region to another. These programs should consider the experience gained in the other Arctic regions. It is also necessary to implement more effective healthcare management systems. This includes development of specific models for various population groups with specific working conditions and lifestyle; development of private-public partnerships; making healthcare more available.

Keywords: Arctic, demography, public health, mortality, working age population, prevention, working conditions and lifestyle, macro-region, natural and climatic conditions.

References

1. Polovinkin V.N. Human resources – the main problem of the north development. *Arktika: ekologiya i ekonomika*, 2013, no. 4 (12), pp. 026–031 (in Russian).
2. Ivanter V.V., Lexin V.N., Porfiriev B.N. Arctic megaproject in the system of national interests and state administration. *Problemy analiz i gosudarstvenno-upravlencheskoe proektirovanie*, 2014, vol. 7, no. 6, pp. 6–24 (in Russian).
3. Fauzer V.V., Smirnov A.V., Lytkina T.S., Fauzer G.N. Russian and World Arctic: population, economy, settlement. In: V.V. Fauzer ed. Moscow, Politicheskaya entsiklopediya, 2022, 215 p. (in Russian).
4. Leksin V.N. Healthcare system in the Arctic zone of Russia. Known and emerging issues and solutions to them. *Rossiiskii ekonomicheskii zhurnal*, 2019, no. 4, pp. 3–20 (in Russian).
5. Mkrtchyan N.V. Population Migration Balance of the Russian North and the Arctic in the 2010s and its Structural Components. *Nauchnye trudy. Institut narodnokhozyaistvennogo prognozirovaniya RAN*, 2021, pp. 304–325. DOI: 10.47711/2076-318-2021-304-325 (in Russian).
6. Tikhonova G.I., Gortchakova T.Yu., Tchuranova A.N. Mortality among able-bodied population in industrial cities in accordance with specific enterprise forming a company city. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2013, no. 10, pp. 9–15 (in Russian).
7. Shopina O.V., Saltykova M.M., Balakaeva A.V., Bobrovnikskii I.P. Osobennosti smernosti naseleniya v gorodakh Krainego Severa (na primere Nizhnevartovska i Yakutsk) [Peculiarities of mortality in the cities of the Far North (on the example of Nizhnevartovsk and Yakutsk)]. *Analiz riska zdorov'yu – 2021. Vneshnesredovye, sotsial'nye, meditsinskie i povedencheskie aspekty. Sovmestno s mezhdunarodnoi vstrechei po okruzhayushchei srede i zdorov'yu RISE-2021: materialy XI Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Perm, 2021, vol. 1, pp. 189–200 (in Russian).
8. Shchepin V.O., Shishkin E.V. The analysis of mortality of population of able-bodied age because of external causes. *Problemy sotsial'noi gigieny, organizatsii zdavoookhraneniya i istorii meditsiny*, 2019, vol. 27, no. 3, pp. 222–226. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-3-222-226 (in Russian).
9. Revich B.A., Kharkova T.L., Kvasha E.A., Bogoyavlensky D.D., Korovkin A.G., Korolev I.B. Demographic trends, labour force dynamics and health risks for the population of Russian Arctic. In: B.A. Revich, B.N. Porfir'ev eds. Moscow, Lenand, 2016, 304 p. (in Russian).
10. Revich B.A., Kharkova T.L., Podolnaya M.A. Mortality Dynamics and Life Expectancy of Population of Arctic/Subarctic Region of the Russian Federation in 1999–2014. *Ekologiya cheloveka*, 2017, no. 9, pp. 48–58. DOI: 10.33396/1728-0869-2017-9-48-58 (in Russian).
11. Shchur A., Timonin S. Center-peripheral differences in life expectancy in Russia: regional analysis. *Demograficheskoe obozrenie*, 2020, vol. 7, no. 3, pp. 108–133. DOI: 10.17323/demreview.v7i3.11638 (in Russian).
12. Russia's Population in 2017: 25rd Annual Demographic Report. In: S.V. Zakharov ed. Moscow, HSE Publ., 2019, 480 p. DOI: 10.17323/978-5-7598-2124-3 (in Russian).
13. Korneeva Ya.A., Simonova N.N., Degteva G.N. Components of adaptative strategies as professionally important properties of specialists working on rotational basis in the North. *Ekologiya cheloveka*, 2011, no. 6, pp. 17–21 (in Russian).
14. Silin A.N. Sociological aspects of rotational employment in the northern territories of Western Siberia. *Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast*, 2015, no. 4 (40), pp. 109–123. DOI: 10.15838/esc/2015.4.40.7
15. Fauzer V.V., Smirnov A.V., Lytkina T.S., Fauzer G.N. Challenges and contradictions in the development of the North and the Arctic: demographic dimension. *Arktika: ekologiya i ekonomika*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 111–122. DOI: 10.25283/2223-4594-2022-1-111-122 (in Russian).
16. Boytsov S.A., Zayratians O.V., Andreev E.M., Samorodskaya I.V. Comparison of coronary heart disease mortality in men and women age 50 years and older in Russia and USA. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2017, vol. 22, no. 6, pp. 100–107. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-100-107 (in Russian).
17. Leksin V.N., Porfiriev B.N. The other Arctic: Experience in System Diagnostics. *Studies on Russian Economic Development*, 2022, vol. 33, no. 1, pp. 22–28. DOI: 10.1134/S1075700722010105
18. Mel'nikov I.V., Gerelishin I.Ya. Sistema sokhraneniya zdorov'ya i obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya v Arktike na primere OOO «Gazprom dobycha Nadym» [The system of health protection and ensuring sanitary and epidemiological well-being in the Arctic on the example of Gazprom dobycha Nadym LLC]. *Problemy sokhraneniya*

zdorov'ya i obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Arktike: materialy III mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. St. Petersburg, 2021, pp. 265–271 (in Russian).

19. Shartova N.V., Grischenko M.Yu., Revich B.A. Geographical accessibility of health services based on open data in the Arkhangelsk region. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya: online scientific journal*, 2019, vol. 65, no. 6, pp. 1. Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1114/27/lang.ru/> (December 19, 2022) (in Russian).

20. Revich B.A. Determinants of public health in Arctic and Subarctic territories of Russia. *Studies on Russian Economic Development*, 2017, vol. 28, no. 1, pp. 39–47. DOI: 10.1134/S1075700717010099

21. Sleptsov S.S., Sleptsova S.S., Burtseva T.E. Mortality analysis of the working-age population of Yakutia. *Yakutskii meditsinskii zhurnal*, 2022, vol. 77, no. 1, pp. 72–75. DOI: 10.25789/YMJ.2022.77.18 (in Russian).

22. Dmitrieva T.E., Fomina V.F. Ecological and economic assessment of public health in the Komi Republic. *Arktika: ekologiya i ekonomika*, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 436–448. DOI: 10.25283/2223-4594-2021-3-436-448 (in Russian).

23. Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Myrzamatova A.O., Mukaneeva D.K., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. Economic Burden of Hypertension in the Russian Federation. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2020, vol. 16, no. 3, pp. 415–423. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-05-03 (in Russian).

24. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boiko E.L., Alekhan B.G., Ivanova G.E., Shamalov N.A. [et al.]. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *Profilakticheskaya meditsina*, 2018, vol. 21, no. 1, pp. 4–10. DOI: 10.17116/profmed20182114-10 (in Russian).

25. Shabunova A.A., Duganov M.D., Kalashnikov K.N. Untimely death as a cause of economic losses in a region. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*, 2012, no. 3, pp. 26–30 (in Russian).

26. Porfiriev B.N. Economic evaluation of human losses from disasters. *Voprosy ekonomiki*, 2013, no. 1, pp. 48–68. DOI: 10.32609/0042-8736-2013-1-48-68 (in Russian).

27. Watts N., Amann M., Arnell N., Ayeb-Karlsson S., Belesova K., Boykoff M., Byass P., Cai W. [et al.]. The 2019 report of The Lancet Countdown on health and climate change: ensuring that the health of a child born today is not defined by a changing climate. *Lancet*, 2019, vol. 394, no. 10211, pp. 1836–1878. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32596-6

Revich B.A., Khar'kova T.L., Kvasha E.A. Mortality among adults in the arctic macro-region: dynamics, structure and features. Health Risk Analysis, 2023, no. 1, pp. 13–26. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.02.eng

Получена: 09.09.2022

Одобрена: 15.01.2023

Принята к публикации: 10.03.2023



Научная статья

ПАРАМЕТРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА, СВЯЗАННОГО С ХРОНИЧЕСКОЙ АЭРОГЕННОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ СЕРОВОДОРОДА

П.З. Шур¹, К.В. Четверкина^{1,2}, А.А. Хасанова¹

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

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

Высокие уровни химического загрязнения атмосферного воздуха в результате выбросов от промышленных предприятий могут способствовать развитию нарушений работы со стороны разных органов и систем. Особенно это важно учитывать при проведении оценки риска здоровью в условиях комбинированного многофакторного загрязнения. Однако на сегодняшний день проблема методических подходов к оценке возможного действия на здоровье при воздействии комбинаций химических веществ является недостаточно проработанной в области оценки риска здоровью населения. В связи с этим предложено направление совершенствования методологии в виде пересмотра и обоснования показателей, используемых в оценке риска здоровью, по мере появления новых научных данных о влиянии химических веществ на здоровье человека, в том числе при уровнях экспозиции выше референтных.

Обоснована система количественных критериев (в том числе дополнительных референтных значений) для оценки риска в условиях хронической аэрогенной экспозиции сероводорода (в том числе повышенной). По результатам анализа научной литературы о влиянии сероводорода на здоровье человека установлены отправные точки и модифицирующие факторы, на основе которых разработаны параметры для оценки неканцерогенного риска.

Референтная концентрация сероводорода составила 0,002 мг/м³ (критические системы – органы дыхания и нервная система). Дополнительная референтная концентрация для оценки риска при повышенной экспозиции сероводорода обоснована на уровне 0,07 мг/м³ (критическое воздействие – нарушение процессов развития).

Представленная система количественных критериев расширяет и уточняет характеристики параметров для оценки риска здоровью, что позволяет более адекватно проводить оценку риска здоровью в условиях комбинированного воздействия химических веществ, содержащихся в атмосферном воздухе, в том числе на уровне выше референтного.

По результатам апробации установлено, что предложенная система количественных критериев позволяет получить более полные и точные результаты оценки риска здоровью в условиях комбинированного воздействия химических загрязнителей.

Ключевые слова: оценка риска здоровью, сероводород, хроническая экспозиция, система количественных критериев, референтная концентрация, органы дыхания, нервная система, процессы развития.

Вопросы загрязнения среды обитания и его влияния на здоровье населения занимают важное место в политике государства, и с каждым годом изучение и решение этих вопросов становится все более актуальным и получает растущее признание

[1]. Одним из важнейших инструментов изучения данной зависимости является применение методологии оценки риска здоровью, связанного с химическим загрязнением объектов среды обитания. Методология оценки риска здоровью применяется как

© Шур П.З., Четверкина К.В., Хасанова А.А., 2023

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

Четверкина Кристина Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией методов анализа внешнесредовых рисков (e-mail: chetverkina@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1548-228X>).

Хасанова Анна Алексеевна – научный сотрудник отдела анализа риска для здоровья (e-mail: KhasanovaAA@inbox.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7438-0358>).

для решения научных задач, так и в практической деятельности. Однако проблема методических подходов к оценке возможного влияния на здоровье при воздействии комбинаций химических веществ остается недостаточно проработанной в области оценки риска здоровью населения. В связи с этим одним из очевидных направлений совершенствования методологии является пересмотр и обоснование показателей, используемых в оценке риска здоровью, по мере появления новых достоверных данных о влиянии химических веществ на здоровье человека при уровнях экспозиции выше референтных.

Известно, что на данный момент в оценке риска здоровью для веществ, обладающих пороговым действием, применяются референтные уровни, разработанные на основе недействующих или минимально действующих концентраций, а в качестве критических органов и систем принимаются те, которые доказанно и достоверно первыми реагируют на влияние данных концентраций [2]. В то же время при превышении данных уровней в патологический процесс могут дополнительно вовлекаться органы и их системы, которые, в свою очередь, не учитываются при оценке риска, в том числе при оценке комбинированного действия, что, соответственно, приводит к недооценке формируемых уровней риска.

Ряд документов подтверждает наличие ответов со стороны здоровья при различных уровнях экспозиции, превышающих референтные значения. Например, в рамках обновления токсикологических профилей Агентство регистрации токсичных веществ и заболеваний подробно предоставляет информацию о результатах, полученных в ходе эпидемиологических и токсикологических исследований с выделением статистически достоверных результатов для различных органов и систем, на которые может оказывать неблагоприятное влияние изучаемое химическое вещество.

В рамках проведения федерального проекта «Чистый воздух» национального проекта «Экология» в ряде городов, таких как Липецк, Магнитогорск, Нижний Тагил, Новокузнецк, Братск, Норильск, Омск, Челябинск, Чита, установлены превышения содержания химических веществ в атмосферном воздухе, в том числе сероводорода, в результате производственных выбросов в атмосферный воздух¹ [3].

Известно, что основной точкой приложения сероводорода при длительном воздействии являются органы дыхания², при этом установлено, что он может оказывать неблагоприятное влияние также на развитие нарушений со стороны нервной системы и процессов развития человека [4–6]. Однако на данный момент это положение не учитывается при проведении оценки риска в условиях комбинированного поступления химических веществ.

В связи с этим **целью исследования** явилось уточнение референтной концентрации и обоснование системы количественных критериев (дополнительных референтных значений) для оценки риска в условиях хронической аэрогенной экспозиции сероводорода, в том числе повышенной.

Для достижения цели были поставлены и решены следующие задачи:

1. Анализ научной информации о влиянии сероводорода на здоровье человека с целью установления отправных точек и модифицирующих факторов для разработки параметров для оценки неканцерогенного риска.

2. Уточнение референтного уровня сероводорода в условиях хронического ингаляционного воздействия.

3. Обоснование системы количественных критериев (дополнительных референтных значений) для оценки риска в условиях хронической аэрогенной экспозиции сероводорода на уровнях, превышающих референтную концентрацию.

Материалы и методы. Выделены ключевые исследования, соответствующие критериям релевантности информации, на основе анализа ранее проведенных исследований, содержащихся в банке данных ATSDR и U.S. EPA, а также имеющейся в открытом для изучения доступе информации на базе научных интернет-платформ.

Проведена оценка дизайна исследования с целью установления модифицирующих факторов и отправных точек, в дальнейшем использующихся для установления параметров для оценки риска здоровью в условиях хронической ингаляционной экспозиции, которые определялись как соотношение величины выбранной отправной точки к величине суммарного (комплексного) фактора неопределенности [7].

В качестве референтной концентрации выбиралась наименьшая из полученных величин, при

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 300 с.; О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.

² 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: 22.11.2022).

этом орган (или система), для которого установлен референтный показатель, считался критическим.

Представленные методические подходы использовались при установлении системы количественных критериев (дополнительных RfC), которые характеризуют безопасные в отношении развития отдельных нарушений (за исключением тех, которые являются критическими для RfC) уровни повышенной экспозиции.

Результаты и их обсуждение. По результатам оценки информации установлено, что наиболее убедительными по показателям доказательности и полноты необходимых материалов являлись исследования по влиянию сероводорода, содержащегося в атмосферном воздухе, в первую очередь, на работу органов дыхания, нервной системы, а также на развивающийся организм (нарушение процессов развития) в диапазоне концентраций, сопоставимых с реальными уровнями загрязнения [8–12].

Наиболее полно и точно характеристика действия сероводорода на формирование нарушений со стороны органов дыхания представлена в работах Brenneman et al. [13] и СИП [14]. Анализ дизайна исследования позволил выделить общие для обоих исследований элементы, в соответствии с которыми определены ключевые модифицирующие факторы и их величины.

Установлено, что исследования проводились на животных, что определило выбор модифицирующего фактора, учитывающего межвидовую экстраполяцию, величина которого составила 10. Подтверждением правильности выбора данного фактора является то, что крысы облигатны по носовому дыханию и в связи с этим более расположены к поражениям носовой полости. Помимо этого, носовая полость крыс (50 %), по сравнению с носовой полостью человека (5–10 %), в большей степени выстлана обонятельным эпителием, который покрывает сложную сеть этмоторбинатов, что значительно увеличивает площадь поверхности, доступной для поглощения химических веществ, и замедляет скорость воздушного потока, тем самым повышая эффективность депонирования вдыхаемых токсикантов [15, 16].

В экспериментах не учитывались чувствительные субпопуляции, что определило уровень модифицирующего фактора, учитывающего контингент исследования при внутривидовой экстраполяции, на уровне 10. Субхроническая длительность экспозиции сероводорода определила величину модифицирующего фактора, учитывающего длительность воздействия, на уровне 3. Суммарный (комплексный) фактор неопределенности для каждого исследования, описывающего влияние сероводорода на формирование нарушений органов дыхания, составил 300.

В то же время наблюдаются некоторые различия в результатах экспериментов. Так, в исследовании СИП была установлена величина $NOAEL$, равная 43 мг/м^3 , в то время как в материалах Brenneman et al. исходная величина $NOAEL$ (14 мг/м^3) на основе ме-

тодических подходов, разработанных U.S. EPA, пересчитана в эквивалентную для человека величину сероводорода ($NOAEL_{\text{ЧЕЛ}}$) с учетом еженедельного непрерывного воздействия и анатомических и физиологических особенностей формирования наблюдаемого нарушения, которая составила $0,64 \text{ мг/м}^3$. Установлены гистологические изменения со стороны органов дыхания. В исследовании Brenneman et al. нарушения отмечались на клеточном уровне в виде гиперплазии базальных клеток слизистой оболочки носовой полости, в то время как в исследовании СИП изменения установлены на тканевом уровне – признаки воспаления слизистой оболочки носовой полости.

Таким образом, исследование Brenneman et al. обладает более высоконачными и точными результатами для установления параметров, обеспечивающих неканцерогенную безопасность для здоровья.

Недействующие уровни влияния сероводорода на дыхательную систему и рассчитанные на их основе параметры для оценки риска здоровью представлены в табл. 1.

Минимальная недействующая величина, при которой не наблюдаются нарушения здоровья со стороны органов дыхания в виде гиперплазии базальных клеток слизистой носовой полости, составила $0,002 \text{ мг/м}^3$.

На основании изучения литературы, описывающей влияние сероводорода на заболевания нервной системы, выделены ключевые исследования, представленные Morgan et al. [19] и Dorman et al. [20]. Учитывая сходство дизайнов обоих исследований, определили ключевые модифицирующие факторы, в одинаковой степени их характеризующие. Исследования проводились на животных, подвергавшихся воздействию сероводорода на уровне субхронической экспозиции, что позволило выделить фактор внутривидовой экстраполяции, равный 10, фактор межвидовой экстраполяции – 10 и фактор, учитывающий длительность воздействия, – 3. Величина суммарного (комплексного) модифицирующего фактора составила 300.

Отличия в исследованиях определены в установленных отправных точках и гистопатологии. Величины недействующих уровней влияния сероводорода составили $NOAEL = 420 \text{ мг/м}^3$ (Morgan et al.) и $NOAEL_{\text{ЧЕЛ}} = 0,64 \text{ мг/м}^3$ (Dorman et al.). Более предпочтительной для установления параметров оценки риска здоровью является отправная точка с пересчетом на эквивалентную для человека дозу.

По результатам эксперимента Morgan et al. установлены поведенческие и неврологические изменения в виде снижения силы захвата лапами, гипотонии, потери веса, некроза и / или кавитации и / или билатеральной симметричной маляции теменной части коры головного мозга, нарушения работы соматосенсорных нейронов, что характеризует достаточно тяжелые поражения нервной системы на тканевом уровне. В то время как изменения, обнаруженные

Таблица 1

Расчет параметров для оценки риска здоровью при хронической ингаляционной экспозиции сероводорода по данным исследований его неблагоприятного влияния на органы дыхания

Показатель	Исследование	
	Brenneman et al.	СИП
Группа наблюдения	Крысы линии Sprague – Dawley.	Мыши линии B ₆ C ₃ F ₁
Длительность экспозиции	Ежедневно 6 ч на протяжении 10 недель	5 дней в неделю по 6 ч каждый день в течение 90 дней
Неблагоприятный эффект	Гиперплазия базальных клеток слизистой носовой полости	Воспаление слизистой оболочки носовой полости
Отправная точка (POD)	NOAEL = 10 ppm (14 мг/м ³) NOAEL _{ADJ} = 14 мг/м ³ · 6/24 ч · 7/7 дней/нед. = 3,5 мг/м ³ [17] NOAEL _{HEC} = 3,5 мг/м ³ · 0,184 = 0,64 мг/м ³ [18]	NOAEL = 43 мг/м ³
Суммарный (комплексный) фактор неопределенности	MF = 300 10 – внутривидовая экстраполяция; 10 – межвидовая экстраполяция; 3 – фактор, учитывающий длительность воздействия	MF = 300 10 – внутривидовая экстраполяция; 10 – межвидовая экстраполяция; 3 – фактор, учитывающий длительность воздействия
Расчет показателя	NOAEL _{HEC} / MF = 0,64 мг/м ³ / 300 = 0,002 мг/м ³	NOAEL / MF = 43 мг/м ³ / 300 = 0,143 мг/м ³
Величина показателя	0,002 мг/м ³	0,143 мг/м ³

Таблица 2

Расчет параметров для оценки риска здоровью при хронической ингаляционной экспозиции сероводорода по данным исследований его неблагоприятного влияния на нервную систему

Показатель	Исследование	
	Morgan et al.	Dorman et al.
Группа наблюдения	Крысы линии Fischer 344	Крысы линии Fischer-344, линии Sprague – Dawley и мыши линии B ₆ C ₃ F ₁
Длительность экспозиции	6 ч в день, 5 дней в неделю, 12 недель	6 ч ежедневно, 5 дней в неделю, не менее 90 дней
Неблагоприятный эффект	Снижение силы захвата, гипотония, небольшая потеря веса, некроз и / или кавитация и / или билатеральная симметричная маляция в теменной части коры головного мозга, нарушение работы соматосенсорных нейронов	Мультифокальная двусторонне симметричная потеря обонятельных нейронов
Отправная точка (POD)	NOAEL = 420 мг/м ³	NOAEL _{HEC} = 0,64 мг/м ³
Суммарный (комплексный) фактор неопределенности	MF = 300 10 – внутривидовая экстраполяция; 10 – межвидовая экстраполяция; 3 – фактор, учитывающий длительность воздействия	MF = 300 10 – внутривидовая экстраполяция; 10 – межвидовая экстраполяция; 3 – фактор, учитывающий длительность воздействия
Расчет показателя	NOAEL / MF = 420 мг/м ³ / 300 = 1,4 мг/м ³	NOAEL _{HEC} / MF = 0,64 мг/м ³ / 300 = 0,002 мг/м ³
Величина показателя	1,4 мг/м ³	0,002 мг/м ³

в эксперименте Dorman et al., свидетельствуют о более низком уровне поражения нервной системы – клеточном – в виде выявления признаков повреждения обонятельных нейронов.

Оба исследования доказывают наличие неблагоприятного действия на нервную систему, но на разных уровнях воздействия и с разной степенью выявленных нарушений. Расчет параметров для оценки риска здоровью при хронической ингаляционной экспозиции сероводорода по данным исследований его неблагоприятного влияния на нервную систему представлен в табл. 2.

В анализе результатов вышеприведенных исследований установлена наименьшая величина экспозиции (0,002 мг/м³), при превышении которой

возможно возникновение вредных эффектов со стороны нервной системы, проявляющихся в виде мультифокальной двусторонней симметричной потери обонятельных нейронов при хроническом ингаляционном поступлении сероводорода.

Исследованиями, наиболее убедительным способом описывающими влияние сероводорода на формирование нарушений процессов развития, являются проведенные Hayden et al. [21] и Skrajny et al. [22]. Исследования описывают, что эксперимент проводился на животных, которые подвергались субхроническому ингаляционному воздействию сероводорода.

По результатам анализа исследований установлено, что в обоих экспериментах в качестве отправных точек приняты минимальные действующие уровни

(LOAEL), величины которых отличались и составили 28 мг/м³ (Hayden et al.) и 110 мг/м³ (Skrajny et al.).

Различия отмечались по неблагоприятным эффектам, которые оказывал сероводород на процессы развития. В исследовании Hayden et al. фиксировалось достоверное более позднее время отлипания ушных раковин и замедление роста шерсти, а в исследовании Skrajny et al. – достоверное повышение содержания серотонина и снижение норэпинефрина в мозжечке и фронтальной коре на 14-й и 21-й день после родов, что приводит к нарушению формирования нервной системы плода.

Однако важным моментом при проведении экспериментов по изучению неблагоприятного влияния на развивающийся организм является фиксирование момента наступления беременности и начало заправки. В эксперименте, описанном Hayden et al., заправка начиналась с первого дня беременности, в то время как в исследовании Skrajny et al. – только с 5-го дня подтвержденной беременности. Это различие являлось ключевым при установлении величины модифицирующего фактора, учитывающего длительность экспозиции.

На основании анализа данных исследований установлены минимальные действующие уровни влияния сероводорода на формирование нарушений процессов развития и рассчитанные на их основе параметры оценки риска здоровью (табл. 3).

По результатам проведенного анализа установлено, что наименьшей величиной, превышение которой может привести к нарушениям процессов развития (более позднее время отлипания ушных раковин и замедление роста шерсти у животных), является 0,07 мг/м³.

Таким образом, по результатам проведенного анализа установлены параметры для оценки неканцерогенного риска здоровью при хронической ингаляционной экспозиции сероводорода. Референтной концентрацией является наименьшая величина, равная 0,002 мг/м³, превышение которой может привес-

ти к риску развития нарушений со стороны не только органов дыхания (в виде гиперплазии базальных клеток слизистой носовой полости), но и нервной системы с мультифокальным двусторонним симметричным поражением обонятельных нейронов. Данный факт не только подтверждает действующую величину *RfC* сероводорода, но и свидетельствует о расширении перечня критических органов и систем. Полученные данные указывают, что наиболее чувствительными (критическими) точками (органами / системами) воздействия сероводорода являются дыхательные пути и нервная система.

Также установлена величина дополнительной *RfC* сероводорода (0,07 мг/м³), превышение которой может оказать неблагоприятный эффект на развивающийся организм. Это необходимо учитывать при проведении оценки риска здоровью в условиях комбинированного поступления химических веществ, оказывающих влияние на процессы развития, в концентрациях, превышающих основной референтный показатель.

Сравнительный анализ двух подходов к оценке неканцерогенного риска здоровью, связанного с хронической ингаляционной экспозицией сероводорода (0,028 мг/м³) и химических веществ (азота диоксид – 0,03 мг/м³, хлорметан – 0,03 мг/м³, метанол – 3 мг/м³), оказывающих неблагоприятное действие на критические органы и системы, соответствующих сероводороду, показал различия в величине риска (*HI*) в условиях комбинированного действия (табл. 4).

При одних и тех же уровнях воздействия химических веществ при использовании параметров разработанной системы количественных критериев дополнительно установлены неприемлемые уровни неканцерогенного риска нарушений работы нервной системы (*HI* = 14,33) и процессов внутриутробного развития (*HI* = 1,15). Результаты апробации свидетельствуют, что предложенная система количественных критериев позволяет получить более полные и точные результаты оценки

Таблица 3

Расчет параметров для оценки риска здоровью при хронической ингаляционной экспозиции сероводорода по данным исследований его неблагоприятного влияния на развивающийся организм (нарушение процессов развития)

Показатель	Исследование	
	Hayden et al.	Skrajny et al.
Неблагоприятный эффект	Достоверное более позднее время отлипания ушных раковин и замедление роста шерсти	Достоверное повышение содержания серотонина и снижение норэпинефрина в мозжечке и фронтальной коре на 14-й и 21-й день после родов
Отправная точка (POD)	LOAEL = 28 мг/м ³	LOAEL = 110 мг/м ³
Суммарный (комплексный) фактор неопределенности	MF = 400	MF = 700
	10 – внутривидовая экстраполяция; 10 – межвидовая экстраполяция; 4 – фактор, учитывающий длительность воздействия	10 – внутривидовая экстраполяция; 10 – межвидовая экстраполяция; 7 – фактор, учитывающий длительность воздействия
Расчет показателя	LOAEL / MF = 28 мг/м ³ / 400 = 0,07 мг/м ³	LOAEL / MF = 110 мг/м ³ / 700 = 0,15 мг/м ³
Величина показателя	0,07 мг/м ³	0,15 мг/м ³

Сравнительный анализ результатов оценки риска здоровью в условиях комбинированного воздействия химических веществ в условиях хронической ингаляционной экспозиции в соответствии с параметрами, представленными в Р 2.1.10.1920-04³, и разработанной системой количественных критериев

Критический орган / система	В соответствии с параметрами, представленными в Р 2.1.10.1920-04			В соответствии с разработанной системой количественных критериев		
	Химическое вещество	<i>HQ</i>	<i>HI</i>	Химическое вещество	<i>HQ</i>	<i>HI</i>
Органы дыхания	Азота диоксид	0,75	14,75	Азота диоксид	0,75	14,75
	Сероводород	14,00		Сероводород	14,00	
Нервная система	Хлорметан	0,33	–	Сероводород	14,00	14,33
				Хлорметан	0,33	
Процессы развития	Метанол	0,75	–	Сероводород	0,40	1,15
				Метанол	0,75	

риска здоровью в условиях комбинированного воздействия химических загрязнителей, в том числе при повышенных уровнях воздействия (выше референтных).

Выводы. Систему количественных критериев оценки риска, включающую референтную концентрацию и дополнительные критерии при повышенной экспозиции, целесообразно применять в оценке риска здоровью в условиях многокомпонентного химического загрязнения атмосферного воздуха и хронической ингаляционной экспозиции.

Представлена система количественных критериев для оценки риска здоровью, связанного с хронической аэрогенной экспозицией сероводорода, включающая референтную концентрацию, величина которой соответствует действующей – 0,002 мг/м³. Расширен перечень критических органов и систем для установленной референтной концентрации, поскольку при ее превышении сероводород может ока-

зывать действие как на органы дыхания, так и на нервную систему.

Обоснованы и предложены дополнительные параметры для оценки риска при повышенной экспозиции сероводорода на уровне 0,07 мг/м³, для которой критическим воздействием является влияние на внутриутробное развитие (нарушение процессов развития).

Обоснованная система количественных критериев расширяет и уточняет характеристики параметров для оценки риска здоровью, что позволяет более адекватно проводить оценку риска здоровью в условиях комбинированного воздействия химических веществ, содержащихся в атмосферном воздухе.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Здоровая окружающая среда – здоровые люди [Электронный ресурс] // ВОЗ. Европейское региональное бюро. – 2018. – URL: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/367189/eceh-rus.pdf (дата обращения: 24.11.2022).
2. U.S. EPA. A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes: Final report (EPA/630/P-02/002F) // U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum. – USA, Washington, DC, 2002. – 192 p.
3. Оценка неканцерогенного риска здоровью населения города Омска в связи с химическим загрязнением атмосферного воздуха / А.В. Готов, В.Д. Мегрелишвили, С.Н. Мальцев, С.В. Добрых // Окружающая среда и здоровье. Инновационные подходы в решении медико-биологических проблем здоровья населения: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых и специалистов. – М., 2018. – С. 67–77.
4. Spolyar L.W. Three men overcome by hydrogen sulfide in starch plant // Ind. Health Mon. – 1951. – Vol. 11, № 8. – P. 116–117.
5. Osbern L.N., Crapo R.O. Lung: A report of toxic exposure to liquid manure // Ann. Intern. Med. – 1981. – Vol. 95, № 3. – P. 312–314. DOI: 10.7326/0003-4819-95-3-312

³ 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: 22.11.2022).

6. Hydrogen sulphide inhalational toxicity at a petroleum refinery in Sri Lanka: A case series of seven survivors following an industrial accident and a brief review of medical literature / M.C. Shivanthan, H. Perera, S. Jayasinghe, P. Karunanayake, T. Chang, S. Ruwanpathirana, N. Jayasinghe, Y. De Silva, D. Jayaweera Bandara // J. Occup. Med. Toxicol. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 9. DOI: 10.1186/1745-6673-8-9
7. Разработка параметров для оценки неканцерогенного риска при хроническом ингаляционном поступлении бензола и среднегодовой ПДК бензола по критериям риска для здоровья населения / П.З. Шур, Н.В. Зайцева, А.А. Хасанова, К.В. Четверкина, В.М. Ухабов // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 4. – С. 42–49. DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.04
8. Toxicological profile for hydrogen sulfide and carbonyl sulfide // U.S. Department of Health and Human Services. – Atlanta, 2016. – 298 p.
9. Toxicological profile for hydrogen sulfide // U.S. Department of Health and Human Services. – Atlanta, 2006. – 253 p.
10. Concise International Chemical Assessment Document 53. Hydrogen sulfide: human health aspects. – Geneva: WHO, 2003. – 41 p.
11. Glass D.C. A review of the health effects of hydrogen sulphide exposure // Ann. Occup. Hyg. – 1990. – Vol. 34, № 3. – P. 323–327. DOI: 10.1093/annhyg/34.3.323
12. Hirsch A.R., Zavala G. Long term effects on the olfactory system of exposure to hydrogen sulfide // Occup. Environ. Med. – 1999. – Vol. 56, № 4. – P. 284–287. DOI: 10.1136/oem.56.4.284
13. Olfactory neuron loss in adult male CD rats following subchronic inhalation exposure to hydrogen sulfide / K.A. Brenneman, R.A. James, E.A. Gross, D.C. Dorman // Toxicol. Pathol. – 2000. – Vol. 28, № 2. – P. 326–333. DOI: 10.1177/019262330002800213
14. 90 day vapor inhalation toxicity study of hydrogen sulfide in Sprague-Dawley rats: report to the Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT Docket No. 32063). – USA, North Carolina, Research Triangle Park.
15. Nasal Tumors in Animals and Man. Vol. I. Anatomy, Physiology, and Epidemiology / ed. by G. Reznik, S.F. Stinson. – USA, Boca Raton: CRC Press, 2017. – 290 p.
16. Schreider J.P. Nasal airway anatomy and inhalation deposition in experimental animals and people // Nasal Tumors in Animals and Man. Vol. III. – USA, Boca Raton: CRC Press, 1983. – 26 p.
17. Toxicological review of hydrogen sulfide. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) (EPA/635/R-03/005) // U.S. Environmental Protection Agency. – Washington, DC, 2003. – 74 p.
18. Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry (EPA/600/8-90/066F) // U.S. Environmental Protection Agency. – USA, North Carolina, Research Triangle Park, 1994. – 389 p.
19. Neurotoxicity of carbonyl sulfide in F344 rats following inhalation exposure for up to 12 weeks / D.L. Morgan, P.B. Little, D.W. Herr, V.C. Moser, B. Collins, R. Herbert, G.A. Johnson, R.R. Maronpot [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2004. – Vol. 200, № 2. – P. 131–145. DOI: 10.1016/j.taap.2004.04.013
20. Respiratory tract toxicity of inhaled hydrogen sulfide in Fischer-344 rats, Sprague-Dawley rats, and B6C3F1 mice following subchronic (90-day) exposure / D.C. Dorman, M.F. Struve, E.A. Gross, K.A. Brenneman // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2004. – Vol. 198, № 1. – P. 29–39. DOI: 10.1016/j.taap.2004.03.010
21. Hayden L.J., Goeden H., Roth S.H. Growth and development in the rat during sub-chronic exposure to low levels of hydrogen sulfide // Toxicol. Ind. Health. – 1990. – Vol. 6, № 3–4. – P. 389–401. DOI: 10.1177/074823379000600303
22. Skrajny B., Hannah R.S., Roth S.H. Low concentrations of hydrogen sulphide alter monoamine levels in the developing rat central nervous system // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1992. – Vol. 70, № 11. – P. 1515–1518. DOI: 10.1139/y92-215

Шур П.З., Четверкина К.В., Хасанова А.А. Параметры для оценки риска, связанного с хронической аэрогенной экспозицией сероводорода // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 27–35. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.03



Research article

PARAMETERS FOR HEALTH RISK ASSESSMENT ASSOCIATED WITH CHRONIC EXPOSURE TO HYDROGEN SULPHIDE IN AMBIENT AIR**P.Z. Shur¹, K.V. Chetverkina^{1,2}, A.A. Khasanova¹**¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation²Perm State Medical University Named After Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614000, Russian Federation

High levels of chemical pollution in ambient air due to industrial emissions can facilitate development of functional disorders in various organs and systems. They are a significant component to be considered when assessing health risks under exposure to combined multi-factorial pollution. However, the issue of methodical approaches to assessing possible effects on health under exposure to combinations of chemicals has not been studied enough as regards public health risk assessment. Given that, we suggest a trend to develop the methodology that involves revising and substantiating indicators applied in health risk assessment. This should be done as new research data on influence exerted by chemicals on health (including exposure to levels higher than reference ones) become available.

We have substantiated a system of quantitative indicators (including additional reference concentrations) for health risk assessment under chronic exposure to hydrogen sulphide in ambient air (including its elevated levels). Points of departure and modifying factors were established by analyzing studies on effects produced on health by hydrogen sulphide. On their basis, we developed parameters for non-carcinogenic health risk assessment.

The reference concentration equaled 0.002 mg/m³ (the critical systems were respiratory organs and the nervous system). The additional reference concentration for risk assessment under elevated exposure to hydrogen sulphide was substantiated as equal 0.07 mg/m³ (impaired development being the critical system in the case).

The suggested system of quantitative indicators enhances and specifies parameters for health risk assessment. This makes it possible to perform more adequate assessment of health risks under combined exposure to chemicals in ambient air including those contained in levels higher than reference ones.

The suggested system of quantitative indicators was tested properly; as a result, the system was established to give an opportunity to obtain more comprehensive and accurate results of health risk assessment under combined exposure to chemical pollutants.

Keywords: health risk assessment, hydrogen sulphide, chronic exposure, the system of quantitative indicators, reference concentration, respiratory system, nervous system, development.

References

1. Zdorovaya okruzhayushchaya sreda – zdorovye lyudi [Healthy environment – healthy people]. WHO, Regional Office for Europe. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/367189/eceh-rus.pdf (November 24, 2022) (in Russian).
2. U.S. EPA. A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes: Final report (EPA/630/P-02/002F). U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum. Washington, DC, USA, 2002, 192 p.
3. Glotov A.V., Megrelishvili V.D., Mal'tsev S.N., Dobrykh S.V. Otsenka nekantserogennogo riska zdorov'yu naseleniya goroda Omska v svyazi s khimicheskim zagryazneniem atmosfernogo vozdukh [Assessment of non-carcinogenic risk to the population in Omsk caused by chemical pollution in ambient air]. *Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e. Innovatsionnye podkhody v reshenii mediko-biologicheskikh problem zdorov'ya naseleniya: materialy VII Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem molodykh uchenykh i spetsialistov*, Moscow, 2018, pp. 67–77 (in Russian).

© Shur P.Z., Chetverkina K.V., Khasanova A.A., 2023

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

Kristina V. Chetverkina – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher – Head of Environmental Risks Analysis Laboratory (e-mail: chetverkina@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1548-228X>).

Anna A. Khasanova – Researcher at the Health Risk Analysis Department (e-mail: KhasanovaAA@inbox.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7438-0358>).

4. Spolyar L.W. Three men overcome by hydrogen sulfide in starch plant. *Ind. Health Mon.*, 1951, vol. 11, no 8, pp. 116–117.
5. Osbern L.N., Crapo R.O. Dung lung: A report of toxic exposure to liquid manure. *Ann. Intern. Med.*, 1981, vol. 95, no. 3, pp. 312–314. DOI: 10.7326/0003-4819-95-3-312
6. Shivanthan M.C., Perera H., Jayasinghe S., Karunanayake P., Chang T., Ruwanpathirana S., Jayasinghe N., De Silva Y., Jayaweeraabandara D. Hydrogen sulphide inhalational toxicity at a petroleum refinery in Sri Lanka: A case series of seven survivors following an industrial accident and a brief review of medical literature. *J. Occup. Med. Toxicol.*, 2013, vol. 8, no. 1, pp. 9. DOI: 10.1186/1745-6673-8-9
7. Shur P.Z., Zaitseva N.V., Khasanova A.A., Chetverkina K.V., Ukhov V.M. Establishing indicators for assessing non-carcinogenic risks under chronic inhalation exposure to benzene and average annual MPC for benzene as per health risk criteria. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 4, pp. 42–49. DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.04.eng
8. Toxicological profile for hydrogen sulfide and carbonyl sulfide. *U.S. Department of Health and Human Services*. Atlanta, 2016, 298 p.
9. Toxicological profile for hydrogen sulfide. *U.S. Department of Health and Human Services*. Atlanta, 2006, 253 p.
10. Concise International Chemical Assessment Document 53. Hydrogen sulfide: human health aspects. Geneva, WHO, 2003, 41 p.
11. Glass D.C. A review of the health effects of hydrogen sulphide exposure. *Ann. Occup. Hyg.*, 1990, vol. 34, no. 3, pp. 323–327. DOI: 10.1093/annhyg/34.3.323
12. Hirsch A.R., Zavala G. Long term effects on the olfactory system of exposure to hydrogen sulfide. *Occup. Environ. Med.*, 1999, vol. 56, no. 4, pp. 284–287. DOI: 10.1136/oem.56.4.284
13. Brenneman K.A., James R.A., Gross E.A., Dorman D.C. Olfactory neuron loss in adult male CD rats following subchronic inhalation exposure to hydrogen sulfide. *Toxicol. Pathol.*, 2000, vol. 28, no. 2, pp. 326–333. DOI: 10.1177/019262330002800213
14. 90 day vapor inhalation toxicity study of hydrogen sulfide in Sprague-Dawley rats: report to the Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT Docket No. 32063). Research Triangle Park, North Carolina, USA.
15. Nasal Tumors in Animals and Man. Vol. I. Anatomy, Physiology, and Epidemiology. In: G. Reznik, S.F. Stinson eds. Boca Raton, USA, CRC Press, 2017, 290 p.
16. Schreider J.P. Nasal airway anatomy and inhalation deposition in experimental animals and people. *Nasal Tumors in Animals and Man. Vol. III*. Boca Raton, USA, CRC Press, 1983, 26 p.
17. Toxicological review of hydrogen sulfide. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) (EPA/635/R-03/005). *U.S. Environmental Protection Agency*. Washington, DC, 2003, 74 p.
18. Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry (EPA/600/8-90/066F). *U.S. Environmental Protection Agency*. Research Triangle Park, North Carolina, USA, 1994, 389 p.
19. Morgan D.L., Little P.B., Herr D.W., Moser V.C., Collins B., Herbert R., Johnson G.A., Maronpot R.R. [et al.]. Neurotoxicity of carbonyl sulfide in F344 rats following inhalation exposure for up to 12 weeks. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2004, vol. 200, no. 2, pp. 131–145. DOI: 10.1016/j.taap.2004.04.013
20. Dorman D.C., Struve M.F., Gross E.A., Brenneman K.A. Respiratory tract toxicity of inhaled hydrogen sulfide in Fischer-344 rats, Sprague-Dawley rats, and B6C3F1 mice following subchronic (90-day) exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2004, vol. 198, no. 1, pp. 29–39. DOI: 10.1016/j.taap.2004.03.010
21. Hayden L.J., Goeden H., Roth S.H. Growth and development in the rat during sub-chronic exposure to low levels of hydrogen sulfide. *Toxicol. Ind. Health*, 1990, vol. 6, no. 3–4, pp. 389–401. DOI: 10.1177/074823379000600303
22. Skrajny B., Hannah R.S., Roth S.H. Low concentrations of hydrogen sulphide alter monoamine levels in the developing rat central nervous system. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1992, vol. 70, no. 11, pp. 1515–1518. DOI: 10.1139/y92-215

Shur P.Z., Chetverkina K.V., Khasanova A.A. Parameters for health risk assessment associated with chronic exposure to hydrogen sulphide in ambient air. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 27–35. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.03.eng

Получена: 27.12.2022

Одобрена: 06.02.2023

Принята к публикации: 10.03.2023

Научная статья

К НОВЫМ МЕТОДАМ ИЗМЕРЕНИЯ И РАСПОЗНАВАНИЯ МИКРОЧАСТИЦ ПЫЛЕЙ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

А.Н. Кокоулин¹, И.В. Май², С.Ю. Загороднов², А.А. Южаков¹

¹Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия, 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29

²Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 6140045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

Доказанная опасность микрочастиц пылей для здоровья населения определяет потребность в автоматизированных и мобильных устройствах, позволяющих оперативно в режиме реального времени анализировать химический и дисперсный составы твердой компоненты загрязнения и заместить трудоемкие методы отбора проб и раздельное определение фракционного и химического состава пыли.

Цель исследования состояла в разработке и апробации новых методических, программных и инструментальных подходов к мониторингу твердых частиц в атмосферном воздухе. Предложен аппаратно-программный комплекс, реализующий двухэтапную схему распознавания отобранных из атмосферного воздуха твердых частиц по принципу «от грубого к точному». На первом этапе происходит определение общей концентрации твердых частиц с использованием метода лазерной дифракции. Для получения микрофотографий пыли используется миниатюрный микроскоп iMicro Q2 с увеличением в 800 раз. Линза микроскопа присоединяется к камере, подключенной к микрокомпьютеру nVidia Jetson Nano. Микрокомпьютер выполняет классификацию и определение контуров частиц с использованием нейронной сети, решает задачу сегментации изображения. На втором этапе схемы применяется принцип «компьютерного зрения», автоматизирующий рутинные операции распознавания изображений частиц, получаемых с микроскопа, для расчета содержания веществ в пробе. В качестве обработчика информации применяется вторая нейронная сеть, выполняющая заданный набор вычислений согласно математической логике (модели). Обучение нейросети выполняется на библиотеке атрибутированных микрофотографий пылей разного качественного и дисперсного состава.

При апробации алгоритма результаты определения дисперсного и химического состава пыли показали высокую сходимость с аналогами, полученными с использованием стандартных подходов и методов измерений. Показаны широкие возможности метода по оперативному установлению состава и структуры пылей, формированию профилей пылевого загрязнения, оценке вклада источника в формирование загрязнения.

Полученные результаты обеспечивают повышение корректности и точности оценки рисков для здоровья при воздействии пыли, содержащейся в атмосферном воздухе.

Ключевые слова: пылевое загрязнение, концентрации твердых частиц, фракционный, химический состав пыли, атмосферный воздух, распознавание изображений, «компьютерное зрение».

Важность систематических инструментальных наблюдений за уровнем пыли в атмосферном воздухе как фактора риска дополнительной смертности и заболеваемости населения подтверждена многочисленными зарубежными и отечественными исследованиями. В частности доказано, что наиболее мелкие частицы $PM_{2.5}$ могут преодолевать аэрогематический барьер и попадать в кровеносную систему

[1]. По имеющимся оценкам, при увеличении концентрации PM_{10} на 10 мкг/м^3 суточная смертность от всех причин возрастает на 0,2–0,6 %. В условиях хронической экспозиции $PM_{2.5}$ каждое повышение концентрации $PM_{2.5}$ на 10 мкг/м^3 сопряжено с ростом долговременного риска кардиопульмональной смертности на 6–13 % [2–4]. В работе Б.А. Ревича (2018) показано, что в условиях загрязнения воздуха

© Кокоулин А.Н., Май И.В., Загороднов С.Ю., Южаков А.А., 2023

Кокоулин Андрей Николаевич – кандидат технических наук, доцент кафедры автоматики и телемеханики (e-mail: a.n.kokoulin@at.pstu.ru; тел.: 8 (342) 239-18-16; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-4508>).

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>).

Загороднов Сергей Юрьевич – старший научный сотрудник (e-mail: zagorodnov@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6357-1949>).

Южаков Александр Анатольевич – доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой автоматики и телемеханики (e-mail: uz@at.pstu.ru; тел.: 8 (342) 239-18-16).

мелкодисперсными частицами дополнительная смертность населения 219 городов России составила 67,9 тысячи случаев в год при воздействии PM_{10} и 88,2 тысячи случаев в год при воздействии $PM_{2.5}$ [5].

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что твердые частицы $PM_{2.5}$ в качестве основного загрязнителя воздуха вызывают определенную степень разрушения и токсичности для кожи. Это особенно ухудшает структуру и функцию эпидермиса [6, 7].

В работах Petersa, Choi, Mihye описано негативное влияние $PM_{2.5}$ на когнитивные функции и риск возникновения ранних деменций [8–10]. Даже относительно низкие уровни $PM_{2.5}$ могут быть важным фактором окружающей среды, влияющим на модели структурного развития мозга в детстве [11]. Подтверждается и негативная роль пылевых частиц в распространении инфекционных заболеваний, в частности COVID-19 [12, 13]. Все это свидетельствует о крайне высокой актуальности мониторинга мелкодисперсных пылей и управления уровнями загрязнения воздуха в российских городах, в том числе через нормирование выбросов хозяйствующих субъектов.

Так, по данным Росгидромета¹ суточные измерения взвешенных частиц PM_{10} в таких городах, как Москва, Сочи, Красноярск, Иркутск, Ангарск, Гусиноозерск, Находка, Улан-Удэ, Чита и др., свидетельствуют о практически повсеместном превышении установленных гигиенических нормативов. Средняя за год концентрация PM_{10} в г. Гусиноозерске составила 1,6 ПДК_{с.г.}, в г. Селенгинске – 1,3 ПДК_{с.г.}, в г. Чите и г. Шелехове – 1,1. В г. Байкальске в 2021 г. отмечено загрязнение на уровне до 23,3 ПДК_{с.г.} $PM_{2.5}$ измеряется в 7 городах (11 постов). Средняя за год концентрация достигает 1,8 ПДК_{с.г.} (Улан-Удэ). Максимальная из среднесуточных концентраций достигала 8,2 ПДК_{с.г.} в г. Селенгинске. При этом факты нарушения суточных ПДК фиксировались во всех городах, где проводились измерения, за исключением г. Ангарска. Данные системы государственной сети наблюдения Росгидромета подтверждаются данными с постов региональных систем мониторинга и систем социально-гигиенического мониторинга.

Однако управление качеством воздуха в части загрязнения мелкодисперсными фракциями пыли не всегда является эффективным. Основная причина заключается в том, что промышленные предприятия крайне редко указывают на наличие мелкодисперсных пылей в составе отходящих пылегазовых сме-

сей. На текущий момент из 118 методик, которые рекомендуются хозяйствующими субъектам для использования при проведении инвентаризации источников выбросов² только 3 предполагают учет мелкодисперсных пылей. Ориентируясь на документы министерства, хозяйствующие субъекты не указывают дисперсный состав твердой компоненты выбросов. В результате опасные фракции пыли «выпадают» из процедуры экологического нормирования. Источники ненормативного содержания $PM_{2.5}$, PM_{10} в воздухе невозможно идентифицировать, и загрязнение остается вне системы государственного регулирования.

Отсутствие управления выбросами выражается в следующей ситуации: по данным самих хозяйствующих субъектов декларируется снижение выбросов твердых компонентов. В целом по стране в 2010 г. поступало в атмосферу порядка 2,4 млн тонн пылей, 2020 г. – 1,6 млн тонн (снижение более чем на 30 %), а среднегодовые измеряемые на постах концентрации взвешенных веществ в воздухе за этот же период изменились незначительно и составили в 2010 г. – 116 мкг, в 2020 г. – 109 мкг/м³ (снижение на 6 %).

Сложность управления выбросами пыли состоит еще и в том, что пыль является общераспространенным загрязняющим веществом. Как следствие, выделить и доказать вклад конкретного хозяйствующего субъекта в уровень пылевого загрязнения очень непросто. Вместе с тем задача такого выделения встает перед специалистами Роспотребнадзора и в ходе контрольно-надзорных мероприятий при лабораторных исследованиях воздуха и при анализе данных социально-гигиенического мониторинга. Задачу обязательного выявления источников выбросов мелкодисперсных пылей ставит документ ВОЗ [14].

Измерения мелкодисперсных частиц в атмосферном воздухе обеспечиваются целым рядом методов: гравиметрии³, лазерной дифракции⁴, нефелометрии и др. Широко применяются анализаторы пыли типа DustTrak (модели 8530, 8533), основанные на принципах лазерной нефелометрии. Нашли применение приборы линейки АТМАС на базе пьезоэлектрического принципа измерения частоты пьезоэлемента во время осаждения на его поверхности аэрозольных частиц.

Вместе с тем одновременное и взаимосвязанное измерение фракционного и химического состава пыли в настоящее время остается актуальной задачей.

Цель исследования – разработка и апробация новых методических и инструментальных подходов

¹ Состояние загрязнения атмосферы в городах на территории России за 2021 г.: ежегодник. – Санкт-Петербург, 2022.

² Перечень методик расчета выбросов вредных (загрязняющих) веществ в атмосферный воздух стационарными источниками [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402674938/> (дата обращения: 15.01.2023).

³ CSN EN 12341. Ambient air – Standard gravimetric measurement method for the determination of the PM_{10} or $PM_{2.5}$ mass concentration of suspended particulate matter.

⁴ МУК 4.1.3242-14. Измерение массовой концентрации мелкодисперсных частиц РМ и РМ в атмосферном воздухе с использованием метода лазерной дифракции [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200132738> (дата обращения: 15.01.2023).

к мониторингу твердых частиц, в том числе мелко-дисперсных, для задач мониторинга качества воздуха.

Материалы и методы. С целью повышения оперативности мониторинга пылей предложена двухэтапная схема распознавания отобранных из атмосферного воздуха твердых частиц по принципу «от грубого к точному» (coarse-to-fine) [15, 16].

В схеме на первом этапе происходит быстрое определение общей концентрации частиц РМ с применением датчика SDS011, использующего метод лазерной дифракции для оценки концентраций частиц размеров РМ₁₀ и РМ_{2.5} [17]. Определяя с помощью датчика максимумы концентраций, можно найти наилучшую локацию для проведения точных измерений второго этапа.

На втором этапе схемы применяется принцип «компьютерного зрения», автоматизирующий рутинные операции распознавания образов объектов для расчета процентного содержания веществ в пробе. Поток воздуха засасывается в прибор вентилятором датчика, и пылевые частицы при прохождении по каналу частично осаждаются на предметном стекле. Изображение осажденных частиц, получаемое с микроскопа, содержит все необходимые признаки анализируемой сцены в численном виде, в качестве обработчика этой информации задействуется имитация биологической нейронной сети, выполняющая заданный набор вычислений согласно математической логике (модели) [18, 19]. Для создания микрофотографий используется миниатюрный микроскоп iMicro Q2, позволяющий получать изображения с увеличением в 800 раз. Линза микроскопа присоединяется к камере, подключенной к микрокомпьютеру nVidia Jetson Nano. Микрокомпьютер выполняет классификацию и определение контуров частиц с использованием нейронной сети, то есть решает задачу сегментации изображения. В результате обработки вычисляется маска каждой частицы в кадре и из исходного кадра вырезаются соответствующие фрагменты ROI (region of interest, область интереса), содержащие изображения всех обнаруженных и классифицированных по виду вещества частиц.

Для решения задач обработки данных системы мониторинга могут быть использованы как облачные технологии, применяемые в том числе для интернета вещей (IoT), так и децентрализованные вычисления, например, по принципу EDGE-устройств [18, 19].

Облачные технологии способны централизованно решать задачи сегментации и классификации за счет использования централизованной обработки данных мощными серверами облачной платформы. С одной стороны, серверы обрабатывают потоки данных, генерируемых устройствами, с использованием методов искусственного интеллекта, а также их визуализацию, но при этом необходим надежный канал передачи данных.

С другой стороны, портативное EDGE-устройство для решения задачи мониторинга может реализо-

вывать схему многоэтапной обработки данных в парадигме «coarse-fine» на уровне самого прибора:

- непрерывные замеры концентрации частиц РМ_{2.5}/РМ₁₀ в воздухе (без оценки морфологии и распознавания частиц пыли);

- проведение морфологического и компонентного анализа частиц с использованием оптических методов распознавания объектов и сопоставление распознанных частиц с пылевыми профилями предприятий.

При использовании такой схемы ресурсоемкие операции, связанные с оптическими методами обработки изображений (Computer Vision), выполняются только в тех точках, где есть необходимость, а полученные результаты экстраполируются на соседние точки. В результате составление картограммы загрязнений происходит оперативно, в непрерывном режиме.

Классификация и вычисление размеров частиц выполняется с помощью модели нейронной сети, обученной на сотнях примеров, размеченных (атрибутированных) экспертами. Структура сети – однонаправленная (без обратных связей), многослойная. Для обучения используются стандартные методы обратного распространения ошибки.

Обучение нейронной сети выполнено с применением библиотек микрофотографий пылей разных производств и технологических аппаратов. Изображения на каждой микрофотографии характеризовались параметрами химического, фракционного и морфологического состава пыли. Изображения были размечены с указанием расположения и контуров объектов, которые должна распознавать нейросеть.

Для разметки использовали Coco-annotator – веб-инструмент для аннотирования изображений, разработанный для обеспечения универсальности и эффективности маркировки изображений для создания обучающих данных для локализации изображений, позволяющий сохранять результаты разметки в формате CoCo.

Использование микрофотографий в портативном приборе затрудняется необходимостью фокусировки камеры и обработки нескольких фотографий для получения качественной фотографии одной сцены. В настоящем исследовании использован метод совмещения фокуса (Focus stacking) для увеличения глубины резкости изображения путем объединения нескольких изображений, снятых с разных фокусных расстояний, в одно изображение с большей резкостью и четкостью как объектов переднего плана, так и фона. Метод использует несколько снимков одной и той же сцены, полученных с разными фокусными расстояниями, объединяя их в одно четкое изображение [18].

Аппаратное и программное обеспечение опробовано в реальных условиях загрязнения атмосферного воздуха в зоне влияния горнодобывающего предприятия. База микрофотографий, на которых было проведено обучение нейронных сетей, была сформирована в 2020–2021 гг.

Для верификации получаемых результатов с применением новых подходов параллельно проводили исследования пылевого загрязнения стандартными методами. Дисперсный состав пылевых выбросов определялся с применением лазерного анализатора размера частиц Microtrac S3500 6. Определение компонентного (химического) состава пылевых выбросов проводилось методами микроскопирования с использованием сканирующего электронного микроскопа высокого разрешения с термоэмиссией с рентгенофлуоресцентной приставкой S-3400N HITACHI и рентгенофазового анализа образцов с использованием рентгеновского дифрактометра XRD-700 Shimadzu. Обработка рентгенограмм проводилась с использованием программного обеспечения XRD 6000/7000 Ver. 5.21. Определение фазового состава анализируемых образцов проводилось с использованием базы данных ICDD PDF-4+ 2012 на базе центра коллективного пользования Пермского национального исследовательского политехнического университета.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты показали, что пылевое загрязнение ат-

мосферного воздуха вблизи промышленного объекта с интенсивными выбросами твердых веществ в атмосферу характеризуется сложным и компонентным, и дисперсным составом. В составе пыли, которая на посту Росгидромета оценивается как «взвешенные вещества», были идентифицированы соли и оксиды железа, кремния, магния, марганца, алюминия и пр. С применением предлагаемых подходов были получены близкие результаты.

Используемая нейронная сеть показала хорошие результаты при распознавании изображений. Метод позволил получить контуры отдельных частиц, и каждая частица была идентифицирована и классифицирована. В результате для каждой пробы была составлена таблица обнаруженных веществ, подсчитано процентное содержание по количеству частиц каждого вещества, уточнены размеры частиц и определены статистические характеристики (рис. 1).

Сравнительные данные, полученные стандартным путем и предлагаемым методом, приведены в табл. 1.

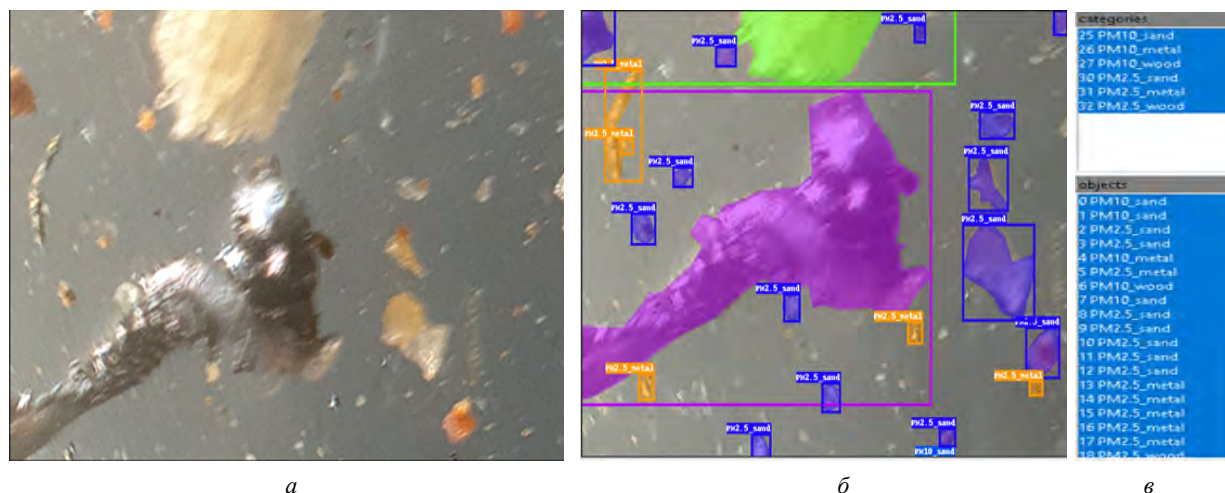


Рис. 1. Исходное изображение пылевых частиц (а) и результат распознавания пылевых частиц (б, в)

Таблица 1

Результаты идентификации качественных и количественных показателей пылевой компоненты

Химическое вещество	Концентрация в измеренной пробе, мг/м ³		Достоверность различий	
	Стандартные измерения	Метод распознавания изображения	t-критерий	P (уровень значимости)
Fe ₂ O ₃	19,49 ± 0,2	17,25 ± 0,29	6,36	0,00
SiO ₂	31,04 ± 12,98	27,16 ± 13,68	0,21	0,84
Al ₂ O ₃	22,22 ± 2,75	21,03 ± 4,58	0,22	0,82
NaCl	1,3 ± 3,85	1,9 ± 1,53	0,14	0,88
CaO	20,12 ± 2,67	18,86 ± 3,74	0,27	0,78
MgO	4,21 ± 0,75	4,01 ± 1,26	0,14	0,89
KCl	1,62 ± 0,19	0,85 ± 0,97	0,78	0,44
MnSO ₄	0,05 ± 3,62	0,00 ± 0,00	0,01	0,99
AlCl ₃	0,85 ± 1,58	0,1 ± 0,04	0,47	0,64
Прочие	2,38 ± 0,63	4,89 ± 6,68	0,37	0,71
PM ₁₀	74,28 ± 15,3	72,75 ± 12,92	0,08	0,94
PM _{2,5}	21,3 ± 1,16	19,49 ± 4,54	0,39	0,70

Как видно из представленных данных, сходимость измерений можно признать удовлетворительной. Существенную роль в качестве результатов сыграла качественная база микрофотографий образцов пыли, накопленная на предыдущих этапах работ [20–22].

Достоинством предложенного подхода измерения пылей для задач социально-гигиенического мониторинга является возможность оперативно определять дисперсный и компонентный состав пылей (идентификация и количественное определение химического состава пылевой компоненты воздуха стандартными методами требовала периода от нескольких дней до нескольких недель).

Получаемые данные могут являться основанием для определения вклада хозяйствующего субъекта в загрязнение и, что немаловажно, – в риски для здоровья населения. Корректное установление такого вклада важно как для самого хозяйствующего субъекта (источника выброса), так и для надзорного органа. Апробация подходов была выполнена при оценке санитарно-гигиенической ситуации вблизи промплощадки рудника крупного предприятия по добыче калийных солей. При проведении инвентаризации источников выбросов предприятия был выполнен компонентный анализ твердой составляющей, построен «профиль пылевого выброса» и сделаны микрофотографии частиц.

Сопоставительный анализ химического состава выбросов и компонентного состава пыли на границе санитарно-защитной зоны (СЗЗ) (1 км от границы промплощадки) показал существенную разницу отобранных образцов пыли (табл. 2). Маркерные, типичные для предприятия вещества присутствовали в пыли на границе СЗЗ и характеризовали источник. Однако вклад этих веществ в общую массу составлял в отобранных пробах порядка 5,9 % (4,6–7,2 %). При том, что на границе были зафиксированы превышения гигиенических

нормативов до 4,2 ПДК_{мр}, хозяйствующий субъект доказал, что не создавал превышений и не имел в выбросах примесей, которые составляли основную массу определенной на границе санзоны пыли.

Полученные результаты были подтверждены и сопоставительным анализом выполненных фотоснимков пылевых частиц на источниках выбросов и на границе санзоны (рис. 2). Большинство частиц, выбрасываемых источниками предприятия, имели однотипную кристаллическую форму, характерную для солей. Идентифицированные твердые частицы на границе СЗЗ предприятия кардинально отличались по внешним признакам.

Полученные результаты, с одной стороны, обеспечили отсутствие некорректных административных мер в отношении хозяйствующего субъекта, с другой стороны, поставили задачу выявления реальных источников загрязнения.

Еще одной важной позитивной стороной построения профилей пылевых выбросов является возможность корректной оценки рисков для здоровья населения. Нередко пыли, которые кодируются в ходе инвентаризации самим хозяйствующим субъектом как «взвешенные вещества» или, к примеру, как «пыль с содержанием SiO₂ менее 20 %», содержат примеси солей и/или оксидов тяжелых металлов, опасность которых существенно выше, чем просто взвешенных частиц. Несколько примеров приведены в табл. 3. Так, выбросы обрабатывающих станков, кодируемые хозяйствующим субъектом как «взвешенные вещества» ($RfC^5 = 0,075 \text{ мг/м}^3$), по факту представляют собой сложную смесь оксидов и солей железа, магния, алюминия. При этом референтные уровни каждого компонента ниже, чем «взвешенных веществ». Кроме того, в составе выбросов идентифицированы мелкодисперсные частицы PM₁₀, PM_{2,5}, опасность которых для здоровья тоже выше, чем суммы взвешенных веществ в целом.

Таблица 2

Вклад источников горно-перерабатывающего предприятия в уровень пылевого загрязнения атмосферного воздуха на границе санитарно-защитной зоны

Вещество	Профиль пыли, мг/м ³		Вклад предприятия на границе СЗЗ, %		Фоновое загрязнение	
	выброс предприятия	в точке измерения	в концентрацию примеси	в общее пылевое загрязнение	мг/м ³	% от общего
KCl	0,0383	0,0383	100,0	1,47	0	0
NaCl	0,0296	0,0296	100,0	1,13	0	0
AlCl ₃	0,002	0,006	33,3	0,08	0,0040	0,15
MgSO ₄	0,0029	0,0118	24,6	0,11	0,0089	0,34
SiO ₂	0,0284	0,7762	3,66	1,09	0,7478	28,64
MgO	0,0015	0,0535	2,80	0,06	0,0520	1,99
Al ₂ O ₃	0,009	0,4133	2,18	0,34	0,4043	15,48
CaO	0,0014	0,1989	0,70	0,05	0,1975	7,56
Fe ₂ O ₃	0,0033	0,9589	0,34	0,13	0,9556	36,60
MnSO ₄	0,000	0,0135	0,00	0,00	0,0135	0,52
Прочие	0,0377	0,111	33,96	1,44	0,0733	2,81
Итого:	0,1541	2,6110		5,90	2,4569	94,10

⁵ RfC – референтная концентрация – среднесуточная концентрация химического вещества, которая устанавливается с учетом всех имеющихся научных данных и, вероятно, не приводит к возникновению неприемлемого риска для здоровья чувствительных групп населения (Р 2.1.10.1920-04).

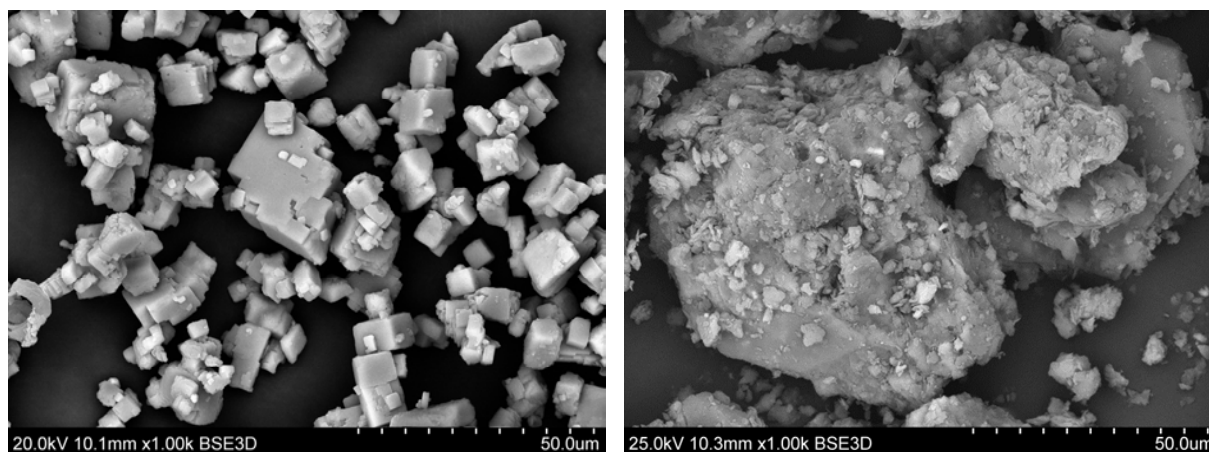


Рис. 2. Формы пылевых частиц: *а* – от источников предприятия (степень увеличения 1000 крат);
б – в атмосферном воздухе на границе СЗЗ (степень увеличения 1000 крат)

Т а б л и ц а 3

Примеры кодирования и номенклатура учета химических веществ по данным расчетных методик и результатов исследований

Источник выделения	Кодируется предприятием		Компоненты пыли, установленные по результатам исследований		
	вещество	R/C , мг/м ³	идентифицированный состав	R/C , мг/м ³	% содержания
Механическая обработка металла (обрубка)	Взвешенные вещества	0,075	Сульфат железа	0,007–	30,58
			Диоксид кремния	0,05	20,07
			Железа оксид	0,04–	19,67
			Магний оксид	0,05–	16,81
			Оксид алюминия	0,005	3,23
			Прочие (не идентиф.)	0,075	9,43
			PM ₁₀	0,05	33,0
Механическая обработка металла (сверление)	Взвешенные вещества	0,075	PM _{2,5}	0,015	7,1
			Железа оксид	0,04–	97,35
			Мп и его соединения	0,00005	1,15
			Хром (в пересчете на хрома (VI) оксид)	0,000008	0,99
			Прочие примеси	0,15/0,075	0,40
			Оксид алюминия	0,005	0,11
			PM ₁₀	0,04	13,00
Токарные работы	Взвешенные вещества	0,075	PM _{2,5}	0,015	7,00
			Железа оксид	0,04	98,19
			Марганец и его соединения	0,00005	1,07
			Прочие неидентиф.	0,075	0,41
			Хром	0,000008	0,33
			PM ₁₀	0,05	12,00
			PM _{2,5}	0,015	0,40

И наличие токсичных составляющих в составе пыли, и значительная доля мелкодисперсных частиц позволяют предполагать, что потенциальные риски в зоне влияния предприятия при существующей системе идентификации примесей могут быть существенно недооценены.

Последнее утверждение было подтверждено при анализе санитарно-гигиенической ситуации в зоне влияния выбросов производства одного предприятия по получению первичного алюминия. Выбросы кодируются как пыль неорганическая (рефе-

рентная концентрация, принятая по «ТСП», составляет 0,075 мг/м³), тогда как в составе пылевой фракции определен оксид алюминия (Al₂O₃), доля которого составляет 84–87 % (референтная, безопасная концентрация составляет 0,005 мг/м³).

Измеренная приземная концентрация пыли вблизи границы санитарно-защитной зоны производства составила 0,035 мг/м³. Если принимать во внимание данные предприятия, риск для здоровья жителей ближайшей селитебной застройки является приемлемым: коэффициент опасности (hazard

quotient – HQ^6) не превышает 0,47 при допустимом уровне 1,0. Перед предприятием не ставится задача снижения выбросов или принятия иных действий по минимизации риска для населения.

Если учитывать, что 85 % пылевых частиц – это оксид алюминия, приземная концентрация которого составляет порядка 0,030 мг/м³, риск для здоровья формируется на уровне 7,0 HQ , что характеризуется как риск «высокий»⁷. В такой ситуации зона негативного влияния предприятия существенно увеличивается. Под опасным воздействием ($HQ > 1,0$) оказываются граждане, постоянно проживающие в 10 жилых домах, дети, посещающие дошкольные учреждения, владельцы 60 дачных участков. Ситуация характеризуется как неблагоприятная, требующая мероприятий по снижению выбросов оксида алюминия.

Пылевое загрязнение является серьезным источником угроз и опасностей для здоровья населения. В силу того, что на основе гигиенических оценок, в том числе оценки и характеристики уровней рисков для здоровья, принимаются управляющие решения, корректная оценка дисперсного и компонентного состава пылей, содержащихся в атмосферном воздухе, остается важнейшей актуальной задачей.

Социально-гигиенический мониторинг, основная цель которого – выявление причин условий нарушения безопасности среды обитания населения и выявления причинной-следственных связей в системе «среда – здоровье» – нуждается в современных методах количественного определения и дифференциации пылей.

Предлагаемые подходы, основанные на современных методах, могут найти применение в системе постоянных наблюдений, которые ведутся специалистами Роспотребнадзора. Важно, что метод и его аппаратное оформление позволяют идентифицировать и устанавливать количественные характеристики как компонентного, так и дисперсного состава пыли, что обеспечивает решение целого комплекса задач, которые могут возникать при ведении мониторинга или контроля качества атмосферного воздуха: установление реального уровня содержания в воздухе опасных примесей (таких как соединения тяжелых металлов и т.п.), формирование доказательной базы вклада отдельных источников в загрязнение, повышение точности и адекватности оценки экспозиции населения и т.п.

Несомненно, важным условием реализации предлагаемых подходов является наличие библиотек атрибутированных (аннотированных) микрофотографий. Такие библиотеки (базы данных) обеспечивают обучение нейронной сети и последующее распознавание образов отобранной пыли. Вместе с тем исследования пылевых выбросов в настоящее время ведутся достаточно широко [23–25]. Это позволяет постепенно нака-

пливать и расширять информацию для использования. Кроме того, представляется, что в формировании таких библиотек заинтересованы многие стороны. Для надзорных органов появляется возможность через оперативную идентификацию маркерных веществ доказывать объективность мер административного воздействия при выявлении нарушений. Для хозяйствующих субъектов появляется возможность как выполнять самооценку в рамках производственного контроля, так и отстаивать свои позиции в сложных ситуациях при выявлении нарушений гигиенических нормативов в ходе контрольно-надзорных мероприятий.

Выводы. Предложен метод идентификации и количественного определения химического состава и фракционной структуры пылей в атмосферном воздухе. Метод основан на отборе и микроскопировании проб пыли и анализе состава твердой компоненты с использованием нейросети, обученный на ранее собранных данных о структуре и дисперсном составе пылей. Для обработки изображений предложен ряд технических решений, повышающих качество изображения и адекватность получаемых результатов.

Предлагаемые подходы могут найти применение в системе постоянных наблюдений, которые ведутся специалистами Роспотребнадзора.

Метод требует дальнейшей отработки, апробирования на более широком спектре разных видов и уровней пылевого загрязнения. Вместе с тем полученные результаты свидетельствуют о его широких возможностях, позволяющих:

- оперативно устанавливать компонентный и дисперсный состав пылей, присутствующих в атмосферном воздухе;
- формировать профиль пылевого загрязнения;
- при сопоставительном анализе проводить оценку вклада источника в формирование загрязнения.

Получаемые результаты обеспечивают повышение корректности и точности оценки рисков для здоровья.

Важным условием реализации метода является наличие баз данных атрибутированных микрофотографий пылей разного качественного и дисперсного состава. Формирование таких баз данных (библиотек), их постоянное пополнение и применение в практических задачах может являться одним из направлений развития системы социально-гигиенического мониторинга.

Финансирование. Исследование проводилось при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

⁶ HQ , коэффициент опасности – отношение действующей концентрации химического вещества к его безопасному (референтному) уровню (Р.2.1.10.1920-04).

⁷ МР 2.1.10.0156-19. 2.1.10. Гигиена. Коммунальная гигиена. Состояние здоровья населения в связи с состоянием окружающей среды и условиями проживания населения. Оценка качества атмосферного воздуха и анализ риска здоровью населения в целях принятия обоснованных управленческих решений в сфере обеспечения качества атмосферного воздуха и санитарно-эпидемиологического благополучия населения: методические рекомендации [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_415503/ (дата обращения: 15.01.2023).

Список литературы

1. Adverse health effects of outdoor air pollutants / L. Curtis, W. Rea, P. Smith-Willis, E. Fenyes, Y. Pan // *Environ. Int.* – 2006. – Vol. 32, № 6. – P. 815–830. DOI: 10.1016/j.envint.2006.03.012
2. Трескова Ю.В. Оценка степени опасности мелкодисперсных частиц в атмосферном воздухе и целесообразность их нормирования // *Молодой ученый.* – 2016. – Т. 111, № 7. – С. 291–294.
3. Воздействие взвешенных частиц на здоровье [Электронный ресурс] // ВОЗ. – 2013. – URL: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/189052/Health-effects-of-particulate-matter-final-Rus.pdf (дата обращения: 27.12.2022).
4. Health effects of dust [Электронный ресурс] // Government of Western Australia, Department of Health. – URL: https://www.health.wa.gov.au/Articles/F_I/Health-effects-of-dust (дата обращения: 27.12.2022).
5. Ревич Б.А. Мелкодисперсные взвешенные частицы в атмосферном воздухе и их воздействие на здоровье жителей мегаполисов // *Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем.* – 2018. – Т. 29, № 3. – С. 53–78. DOI: 10.21513/0207-2564-2018-3-53-78
6. Liao Z., Nie J., Sun P. The impact of particulate matter (PM_{2.5}) on skin barrier revealed by transcriptome analysis: Focusing on cholesterol metabolism // *Toxicol. Rep.* – 2019. – Vol. 7. – P. 1–9. DOI: 10.1016/j.toxrep.2019.11.014
7. Skin Damage Mechanisms Related to Airborne Particulate Matter Exposure / N.D. Magnani, X.M. Muresan, G. Belmonte, F. Cervellati, C. Sticozzi, A. Pecorelli, C. Miracco, T. Marchini [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2016. – Vol. 149, № 1. – P. 227–236. DOI: 10.1093/toxsci/kfv230
8. Air Pollution and Dementia: A Systematic Review / R. Peters, N. Ee, J. Peters, A. Booth, I. Mudway, K.J. Anstey // *J. Alzheimers Dis.* – 2019. – Vol. 70, № s1. – P. S145–S163. DOI: 10.3233/JAD-180631
9. Choi H., Kim S.H. Air Pollution and Dementia // *Dement. Neurocogn. Disord.* – 2019. – Vol. 18, № 4. – P. 109–112. DOI: 10.12779/dnd.2019.18.4.109
10. Long-term effect of fine particulate matter on hospitalization with dementia / M. Lee, J. Schwartz, Y. Wang, F. Dominici, A. Zanobetti // *Environmental Pollution.* – 2019. – Vol. 254, pt A. – P. 112926. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.07.094
11. Fine particulate matter exposure during childhood relates to hemispheric-specific differences in brain structure / D. Cserbik, J.-C. Chen, R. McConnell, K. Berhane, E.R. Sowell, J. Schwartz, D.A. Hackman, E. Kan // *Environ. Int.* – 2020. – Vol. 143. – P. 105933. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105933
12. Acute and chronic exposure to air pollution in relation with incidence, prevalence, severity and mortality of COVID-19: a rapid systematic review / P.D.M.C. Katoto, A.S. Brand, B. Bakan, P.M. Obadia, C. Kuhangana, T. Kayembe-Kitenge, J.P. Kitenge, C.B.L. Nkulu [et al.] // *Environ. Health.* – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 41. DOI: 10.1186/s12940-021-00714-1
13. Air Pollution and COVID-19: The Role of Particulate Matter in the Spread and Increase of COVID-19's Morbidity and Mortality / S. Comunian, D. Dongo, C. Milani, P. Palestini // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2020. – Vol. 17, № 12. – P. 4487. DOI: 10.3390/ijerph17124487
14. Бауманн Р., Кржижановски М., Чичерин С. Рамочный план организации мониторинга взвешенных веществ в атмосфере в странах Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии [Электронный ресурс]. – Бонн: ВОЗ, Европейский центр по окружающей среде и охране здоровья, 2006. – URL: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/130763/E88565R.pdf (дата обращения: 27.12.2022).
15. Kokoulin A.N., Kokoulin R.A. The Hierarchical Approach for Image Processing in Objects Recognition System // *Proceedings of the 2022 Conference of Russian Young Researchers in Electrical and Electronic Engineering (ElConRus).* – 2022. – P. 340–344.
16. Wang W., Chang F. A Multi-focus Image Fusion Method Based on Laplacian Pyramid // *Journal of Computers.* – 2011. – Vol. 6, № 12. – P. 2559–2566. DOI: 10.4304/jcp.6.12.2559-2566
17. Kokoulin A.N., Yuzhakov A.A., Kokoulin R.A. Multiscale Optical PM_{2.5} Particles Recognition and Sorting System in Dust Probes // *2020 5th International Conference on Smart and Sustainable Technologies (SpliTech).* – Croatia, 2020. – P. 1–6. DOI: 10.23919/SpliTech49282.2020.9243759
18. Fast and Accurate Image Super-Resolution with Deep Laplacian Pyr-amid Networks [Электронный ресурс] / W.-S. Lai, J.-B. Huang, N. Ahuja, M.-H. Yang. – URL: <https://arxiv.org/abs/1710.01992> (дата обращения: 10.02.2023).
19. Handheld Multi-Frame Super-Resolution / B. Wronski, I. Garcia-Dorado, M. Ernst, D. Kelly, M. Krainin, C.-K. Liang, M. Levoy, P. Milanfar // *ACM Transactions on Graphics.* – Vol. 38, № 4. – P. 1–18. DOI: 10.1145/3306346.3323024
20. Сысоева Е.В., Гельманова М.О. Исследование загрязнения района Москвы мелкодисперсными частицами пыли вблизи автомобильных дорог // *Актуальные проблемы строительной отрасли и образования: сборник докладов Первой Национальной конференции.* – М.: Национальный исследовательский Московский государственный строительный университет, 2020. – С. 566–571.
21. Оценка пылеаэрозольного загрязнения в зоне влияния цементного завода на основе изучения снегового покрова (Новосибирская область) / Д.А. Володина, А.В. Таловская, Е.Г. Язиков, А.Ю. Девятова, А.В. Еделев // *Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов.* – 2022. – Т. 333, № 10. – С. 69–85. DOI: 10.18799/24131830/2022/10/3704
22. Будаева Ю.С. Эколого-геохимическая оценка влияния твердых частиц на качество атмосферного воздуха на территории г. Юрга по данным изучения снегового покрова (Кемеровская область) // *Актуальные проблемы недропользования: тезисы докладов XVIII Международного форума-конкурса студентов и молодых ученых.* – СПб., 2022. – С. 172–175.
23. Methodology for monitoring dust concentrations in ambient air and analysis of collected measurements [Электронный ресурс] // CEE Bankwatch Network. – URL: <https://bankwatch.org/wp-content/uploads/2020/07/Methodology-EDM-164.pdf> (дата обращения: 13.01.2023).

К новым методам измерения и распознавания микрочастиц пылей в атмосферном воздухе / А.Н. Кокouлин, И.В. Май, С.Ю. Загороднов, А.А. Южаков // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 36–45. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.04



Research article

ON NEW METHODS FOR MEASURING AND IDENTIFYING DUST MICROPARTICLES IN AMBIENT AIR

A.N. Kokoulin¹, I.V. May², S.Yu. Zagorodnov², A.A. Yuzhakov¹

¹Perm National Research Polytechnic University, 29 Komsomolskii Ave., Perm, 614990, Russian Federation

²Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 6140045, Russian Federation

Established health hazards posed by dust microparticles require automated and mobile devices for their assessment. Such devices should provide an opportunity to analyze component and disperse structures of the solid component in ambient air pollution operatively and in real time. In future, they will replace labor-consuming sampling and separate identification of fraction structure and chemical composition of dusts.

The aim of this study was to develop and test new methodical, procedural and instrumental approaches to monitoring of solid particles in ambient air. We suggest a hardware and software complex that implements a two-stage scheme for identifying solid particles sampled in ambient air according to the from-coarse-to-fine principle. The first stage involves identifying the total concentration of solid particles by laser diffraction. Microphotographs are taken with iMicro Q2 mini portable microscope with magnification x800. The microscope lens is connected to a camera, which is linked to nVidia Jetson Nano micro PC. The micro PC classifies particles, identifies their contours by using a neural network and deals with image segmentation. The second stage relies on using computer vision that makes it possible to automate routine recognition of particle images created by the microscope in order to calculate levels of different substances in a sample. All the data are analyzed by the second neural network that performs preset calculations in accordance with mathematical logic (model). The network is trained using a library that contains attributed microphotographs of dusts with different qualitative and disperse structures.

The algorithm has been tested with some promising results. Identified disperse structures and chemical composition of dusts turn out to be quite similar to those identified by conventional approaches and measurement methods. The method has been shown to offer wide opportunities to identify dust composition and structure, to create dust pollution profiles, and to estimate a contribution made by a specific source to overall pollution.

The study results ensure more correct and precise health risk assessment under exposure to dusts in ambient air.

Keywords: dust pollution, concentration of solid particles, dust fraction structure and chemical composition, ambient air, image recognition, computer vision.

References

1. Curtis L., Rea W., Smith-Willis P., Fenyves E., Pan Y. Adverse health effects of outdoor air pollutants. *Environ. Int.*, 2006, vol. 32, no. 6, pp. 815–830. DOI: 10.1016/j.envint.2006.03.012
2. Treskova Yu.V. Otsenka stepeni opasnosti melkodispersnykh chastits v atmosfernom vozdukh i tselesoobraznost' ikh normirovaniya [Assessment of the degree of danger of fine particles in the atmospheric air and the feasibility of their regulation]. *Molodoi uchenyi*, 2016, vol. 111, no. 7, pp. 291–294 (in Russian).
3. Health effects of particulate matter final. WHO, 2013. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/189051/Health-effects-of-particulate-matter-final-Eng.pdf (December 27, 2022).
4. Health effects of dust. *Government of Western Australia, Department of Health*. Available at: https://www.health.wa.gov.au/Articles/F_1/Health-effects-of-dust (December 27, 2022).
5. Revich B.A. Fine suspended particulates in ambient air and their health effects in megalopolises. *Problemy ekologicheskogo monitoringa i modelirovaniya ekosistem*, 2018, vol. 29, no. 3, pp. 53–78. DOI: 10.21513/0207-2564-2018-3-53-78 (in Russian).
6. Liao Z., Nie J., Sun P. The impact of particulate matter (PM_{2.5}) on skin barrier revealed by transcriptome analysis: Focusing on cholesterol metabolism. *Toxicol. Rep.*, 2019, vol. 7, pp. 1–9. DOI: 10.1016/j.toxrep.2019.11.014

© Kokoulin A.N., May I.V., Zagorodnov S.Yu., Yuzhakov A.A., 2023

Andrey N. Kokoulin – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Department of Automation and Telemechanics (e-mail: a.n.kokoulin@at.pstu.ru; tel.: +7 (342) 239-18-16; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-4508>).

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>).

Sergey Yu. Zagorodnov – Senior Researcher (e-mail: zagorodnov@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6357-1949>).

Alexander A. Yuzhakov – Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Department of Automation and Telemechanics (e-mail: uz@at.pstu.ru; tel.: +7 (342) 239-18-16).

7. Magnani N.D., Muresan X.M., Belmonte G., Cervellati F., Sticozzi C., Pecorelli A., Miracco C., Marchini T. [et al.]. Skin Damage Mechanisms Related to Airborne Particulate Matter Exposure. *Toxicol. Sci.*, 2016, vol. 149, no. 1, pp. 227–236. DOI: 10.1093/toxsci/kfv230
8. Peters R., Ee N., Peters J., Booth A., Mudway I., Anstey K.J. Air Pollution and Dementia: A Systematic Review. *J. Alzheimers Dis.*, 2019, vol. 70, no. s1, pp. S145–S163. DOI: 10.3233/JAD-180631
9. Choi H., Kim S.H. Air Pollution and Dementia. *Dement. Neurocogn. Disord.*, 2019, vol. 18, no. 4, pp. 109–112. DOI: 10.12779/dnd.2019.18.4.109
10. Lee M., Schwartz J., Wang Y., Dominici F., Zanobetti A. Long-term effect of fine particulate matter on hospitalization with dementia. *Environmental Pollution*, 2019, vol. 254, pt A, pp. 112926. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.07.094
11. Cserbik D., Chen J.-C., McConnell R., Berhane K., Sowell E.R., Schwartz J., Hackman D.A., Kan E. Fine particulate matter exposure during childhood relates to hemispheric-specific differences in brain structure. *Environ. Int.*, 2020, vol. 143, pp. 105933. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105933
12. Katoto P.D.M.C., Brand A.S., Bakan B., Obadia P.M., Kuhangana C., Kayembe-Kitenge T., Kitenge J.P., Nkulu C.B.L. [et al.]. Acute and chronic exposure to air pollution in relation with incidence, prevalence, severity and mortality of COVID-19: a rapid systematic review. *Environ. Health*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 41. DOI: 10.1186/s12940-021-00714-1
13. Comunian S., Dongo D., Milani C., Palestini P. Air Pollution and COVID-19: The Role of Particulate Matter in the Spread and Increase of COVID-19's Morbidity and Mortality. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020, vol. 17, no. 12, pp. 4487. DOI: 10.3390/ijerph17124487
14. Baumann R., Krzyzanowski M., Chicherin S. Framework plan for the development of monitoring of particulate matter in EECCA. Bonn, WHO European Centre for Environment and Health, 2006. Available at: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/130762/E88565.pdf (December 27, 2022).
15. Kokoulin A.N., Kokoulin R.A. The Hierarchical Approach for Image Processing in Objects Recognition System. *Proceedings of the 2022 Conference of Russian Young Researchers in Electrical and Electronic Engineering (ElConRus)*, 2022, pp. 340–344.
16. Wang W., Chang F. A Multi-focus Image Fusion Method Based on Laplacian Pyramid. *Journal of Computers*, 2011, vol. 6, no. 12, pp. 2559–2566. DOI: 10.4304/jcp.6.12.2559-2566
17. Kokoulin A.N., Yuzhakov A.A., Kokoulin R.A. Multiscale Optical PM2.5 Particles Recognition and Sorting System in Dust Probes. *2020 5th International Conference on Smart and Sustainable Technologies (SpliTech)*. Croatia, 2020, pp. 1–6. DOI: 10.23919/SpliTech49282.2020.9243759
18. Lai W.-S., Huang J.-B., Ahuja N., Yang M.-H. Fast and Accurate Image Super-Resolution with Deep Laplacian Pyramid Networks. Available at: <https://arxiv.org/abs/1710.01992> (February 10, 2023).
19. Wronski B., Garcia-Dorado I., Ernst M., Kelly D., Krainin M., Liang C.-K., Levoy M., Milanfar P. Handheld Multi-Frame Super-Resolution. *ACM Transactions on Graphics*, vol. 38, no. 4, pp. 1–18. DOI: 10.1145/3306346.3323024
20. Syssoeva E.V., Gel'manova M.O. Issledovanie zagryazneniya raiona Moskvy melkodispersnymi chastitsami pyli vblizi avtomobil'nykh dorog [Study of pollution of the Moscow region with fine dust particles near highways]. *Aktual'nye problemy stroitel'noi otrasli i obrazovaniya: Sbornik dokladov Pervoi Natsional'noi konferentsii*. Moscow, Natsional'nyi issledovatel'skii Moskovskii gosudarstvennyi stroitel'nyi universitet Publ., 2020, pp. 566–571 (in Russian).
21. Volodina D.A., Talovskaya A.V., Yazikov E.G., Devyatova A.Yu., Edelev A.V. Assessment of dust and aerosol pollution in the zone of influence of the cement plant based on the study of snow cover (Novosibirsk region). *Izvestiya Tomskogo politekhnicheskogo universiteta. Inzhiniring georesursov*, 2022, vol. 333, no. 10, pp. 69–85. DOI: 10.18799/24131830/2022/10/3704 (in Russian).
22. Budaeva Yu.S. Ecological and geochemical assessment of the territory of Yurga according to the data of studying the snow cover (Kemerovo region). *Aktual'nye problemy nedropol'zovaniya: tezisy dokladov XVIII Mezhdunarodnogo foruma-konkursa studentov i molodykh uchenykh*, Saint Petersburg, 2022, pp. 172–175 (in Russian).
23. Methodology for monitoring dust concentrations in ambient air and analysis of collected measurements. *CEE Bankwatch Network*. Available at: <https://bankwatch.org/wp-content/uploads/2020/07/Methodology-EDM-164.pdf> (January 13, 2023).

Kokoulin A.N., May I.V., Zagorodnov S.Yu., Yuzhakov A.A. On new methods for measuring and identifying dust microparticles in ambient air. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 36–45. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.04.eng

Получена: 23.01.2023

Одобрена: 15.03.2023

Принята к публикации: 28.03.2023



Научная статья

ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЯРКОСТИ ЭКРАНА ИНТЕРАКТИВНОЙ ПАНЕЛИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА ОБЩЕГО И ЗРИТЕЛЬНОГО УТОМЛЕНИЯ ШКОЛЬНИКОВ

М.В. Айзяткова, И.Э. Александрова, И.П. Лашнева, А.М. Курганский

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Россия, 119991, г. Москва,
Ломоносовский пр., 2, стр. 1

Цифровая трансформация современного образования способствует активному внедрению в учебный процесс интерактивных панелей (ИП), заменяющих традиционные меловые доски. Минимизация возможных факторов риска при использовании ИП предполагает и необходимость учета визуальных характеристик ее экрана. На настоящий момент в научной литературе отсутствуют результаты подобных исследований.

Целью настоящей работы являлось обоснование оптимального диапазона яркости экрана ИП при ее использовании на уроке для профилактики возникновения общего и зрительного утомления школьников.

Проанализированы научные публикации, охватывающие исследования в области гигиены зрения, светотехники, технологии отображений и т.п.

Проведена серия замеров яркости и коэффициента пульсации экрана работающей ИП. Установлены диапазоны яркости экрана ИП, потенциально обуславливающие различные эффекты влияния на здоровье детей. С помощью специально разработанной анкеты изучены жалобы обучающихся четвертых классов общеобразовательных школ на общее и зрительное утомление, а также факторы, обусловленные работой ИП и негативно влияющие на самочувствие респондентов. Рассчитаны величины относительного риска – вероятности появления у школьников указанных жалоб в зависимости от параметров яркости экрана ИП.

Обоснован оптимальный диапазон величины яркости экрана ИП, при работе в режиме которого вероятность возникновения жалоб школьников на общее и зрительное утомление значительно меньше. Контроль и коррекция режима яркости интерактивной панели на уроке позволят снизить риски нарушения здоровья обучающихся.

Необходимо продолжение исследований по обоснованию оптимальных визуальных характеристик экрана интерактивных панелей на основе изучения показателей функционального состояния организма ребенка.

Ключевые слова: профилактика, интерактивная панель, яркость экрана, коэффициент пульсации, жалобы, нарушение самочувствия, безопасные условия.

Цифровая трансформация современного образования способствует активному внедрению электронных устройств в учебный процесс, начиная с младших классов. Традиционные меловые доски повсеместно заменяют на цифровые модели. Последнее поколение электронных досок – интерактивная панель (ИП), представляющая собой самостоятельное устройство: сенсорный дисплей, который работает на собственном программном обеспечении.

Использование интерактивных панелей на уроках в современной школе становится рутинной

практикой. Учитывая, что панель – это электронное средство коллективного использования (для целого классного коллектива), все большее число школьников встречается с ней в процессе обучения.

Применение ИП предполагает наличие неоспоримых преимуществ в визуализации информации перед традиционными средствами обучения. Наряду с этим в современных научных исследованиях показано влияние использования электронных технологий на формирование нарушений зрения, функционирование нервной, сердечно-сосудистой систем и т.д. [1–13].

© Айзяткова М.В., Александрова И.Э., Лашнева И.П., Курганский А.М., 2023

Айзяткова Марина Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории комплексных проблем гигиены детей и подростков (e-mail: 9855123020@mail.ru; тел.: 8 (495) 917-10-60; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0381-3253>).

Александрова Ирина Эрнстовна – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией комплексных проблем гигиены детей и подростков (e-mail: accialex@yandex.ru; тел.: 8 (495) 917-10-60; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8664-1866>).

Лашнева Ирина Павловна – кандидат медицинских наук, лаборант-исследователь лаборатории комплексных проблем гигиены детей и подростков (e-mail: iplash@mail.ru; тел.: 8 (495) 917-48-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4115-2847>).

Курганский Александр Михайлович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории комплексных проблем гигиенической оценки и экспертизы (e-mail: kurgansk@yandex.ru; тел.: 8 (495) 917-48-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7688-586X>).

Возрастает напряженность учебного процесса [14]. Электронные средства обучения способствуют повышению зрительной концентрации, существенно увеличивая длительность работы органа зрения. В ряде научных публикаций, касающихся эргономики в связи с электронными устройствами, в основном акцентируется внимание на гигиене зрительной работы [15–18]. В ранее проведенных исследованиях показано возникновение ряда жалоб на нарушение самочувствия; общее и зрительное утомление школьников и при использовании интерактивных панелей на уроке [19]. Кроме того, в литературе представлены данные, свидетельствующие о негативных изменениях параметров микроклимата в динамике уроков с применением ИП [20], неблагоприятной динамике уместной и зрительной работоспособности обучающихся при нерегламентированном использовании ИП на уроке [21]. По мере накопления опыта применения этих электронных средств в учебном процессе проведение исследований по изучению их влияния на организм школьника остается актуальным.

Среди приоритетных направлений изучения стоит вопрос оптимальных визуальных характеристик экрана ИП. Важными параметрами являются яркость экрана и пульсация яркости экрана панели, которая оказывает не менее негативное влияние на самочувствие и здоровье обучающегося, чем пульсация общей освещенности рабочего места, по той причине, что школьник вынужден внимательно вглядываться и вчитываться в представляемую на панели информацию. Наличие пульсаций яркости, как правило, приводит к быстрой утомляемости органов зрения и отделов мозга, отвечающих за восприятие и анализ зрительной информации¹. Существенно снизить коэффициент пульсации дисплея панели можно путем повышения яркости подсветки экрана. В свою очередь, слишком высокая яркость также оказывает неблагоприятное влияние на организм пользователя [22].

Поэтому одной из важных позиций в профилактике возникновения общего и зрительного утомления и риска переутомления школьников является использование ИП в оптимальном режиме яркости. Преимуществом интерактивной панели является

корректируемый режим яркости экрана в зависимости от условий освещения. Яркость экрана ИП может самостоятельно настраивать и регулировать в течение урока, например, педагог.

О своевременности исследования свидетельствуют результаты научных работ, охватывающих проблемы влияния экрана цифровых средств, в том числе яркости экрана, на самочувствие, зрение и т.п. пользователей. Однако эти данные касаются преимущественно экрана монитора, т.е. условия работы значительно отличаются от таковых при применении ИП. Кроме того, все исследования проведены со взрослыми испытуемыми [23–28].

С учетом вышесказанного вопрос оптимальных визуальных характеристик экрана интерактивной панели при ее использовании на уроке, в частности параметров яркости, определяющих риски появления жалоб на нарушение самочувствия, является крайне актуальным.

Цель исследования – обоснование оптимального диапазона яркости экрана интерактивной панели при ее использовании на уроке для профилактики возникновения общего и зрительного утомления школьников.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- обосновать диапазоны яркости экрана ИП, потенциально обуславливающие различные эффекты влияния на самочувствие школьников;
- определить количество жалоб на нарушение самочувствия учащихся при работе с ИП в обоснованных диапазонах яркости;
- оценить риски возникновения жалоб школьников на общее и зрительное утомление в зависимости от различной яркости экрана интерактивной панели.

Материалы и методы. Были проведены замеры коэффициента пульсации от экрана и яркости экрана работающей ИП.

Измерения проведены в 30 школьных учебных кабинетах, оборудованных ИП марки Irbis. Измерения проводились согласно требованиям ГОСТ 33393-2015, ГОСТ 24940-2016, ГОСТ 26824-2018². Для исключения влияния естественного освещения

¹ Пульсации освещенности и яркости [Электронный ресурс] // НОЧУ ДПО «ЭкоСфера». – URL: <https://ekosf.ru/stati/pulsacii/> (дата обращения: 12.09.2022).

² ГОСТ 33393-2015. Методы измерения коэффициента пульсации освещенности: межгосударственный стандарт / принят Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации 12 ноября 2015 г. № 82-П; введ. в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 30 ноября 2015 г. № 2079-ст с 01.01.2017 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200127444> (дата обращения: 07.10.2022); ГОСТ 24940-2016. Методы измерения освещенности: межгосударственный стандарт / принят Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации 31 августа 2016 г. № 90-П; введ. в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 октября 2016 г. № 1442-ст с 01.04.2017 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200140599> (дата обращения: 07.10.2022); ГОСТ 26824-2018. Методы измерения яркости: межгосударственный стандарт / принят Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации 20 декабря 2018 г. № 114-П; введ. в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 12 апреля 2019 г. № 133-ст с 01.09.2019 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200164032> (дата обращения: 07.10.2022).

на результаты измерений исследования проводились в вечернее время суток, окна были оборудованы плотными затеняющими устройствами (рулонными шторами). Контрольные точки измерения располагались равномерно на всей рабочей поверхности ИП. Измерения проводились одномоментно двумя приборами: прибор комбинированный «еЛайт», исполнение 2, 63221-16; прибор комбинированный, тип ТКА-ПКМ (09). Диапазон измерения приборов: освещенность – (10...200 000) лк; коэффициент пульсации – (1...100) %, яркости – (10...200000) кд/м²; погрешность приборов – 8 %.

Этапы проведения измерений:

- санитарно-гигиеническая оценка учебных помещений (в плане создания оптимального светового режима);

- измерение уровня искусственной освещенности от системы общего освещения, измерение фоновое освещение от естественных источников (окна);

- замеры яркости и коэффициента пульсации от экрана ИП.

На каждой ИП замеры проведены в 13 контрольных точках при настроенных значениях яркости от 25 до 155 кд/м² с шагом в 5 кд/м². Всего было проведено 10 350 измерений яркости от экрана ИП и 10 350 измерений коэффициента пульсации от экрана ИП. Определены зависимости значений коэффициента пульсации от настроенной яркости экрана ИП, обоснованы диапазоны яркости экрана ИП.

Для оценки влияния применения ИП, работающей с различной яркостью экрана, на нарушение самочувствия детей изучили их жалобы.

Проведено медико-социологическое исследование 330 обучающихся четвертых классов двух городских общеобразовательных школ, функционирующих на основе типовых педагогических программ. Выбор указанной возрастной группы обусловлен тем, что ИП активно используются уже в младшей школе, учащиеся которой наиболее чувствительны к воздействию факторов риска. Использование интерактивных панелей на уроках осуществлялось максимально в соответствии с действующим санитарным законодательством. По завершении использования ИП выключалась или переводилась в «спящий» режим. Анкетирование проводилось в очном формате. Анкета включала вопросы, связанные: а) с выявлением факторов, обусловленных работой ИП, негативно влияющих на самочувствие респондентов; б) выявлением жалоб на возникновение общего и зрительного утомления обучающихся. Критериями включения испытуемых в исследование являлись следующие: обучение в четвертых классах образовательных организаций;

использование в учебном процессе ИП; наличие письменных информированных согласий от родителей на проведение исследований. Критерии исключения: выраженные нарушения зрения; несоответствие критериям включения.

Была проведена оценка количества жалоб школьников на общее и зрительное утомление, возникающее при работе ИП в разных (ранее обоснованных) диапазонах яркости экрана. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, процентных долей и границ 95%-ного доверительного интервала (ДИ), рассчитанного методом Уилсона с поправкой на непрерывность.

По принципам доказательной медицины установлены величины относительного риска – вероятности появления у школьников жалоб, связанных с общим и зрительным утомлением (исходов), в зависимости от параметров яркости экрана ИП (факторов риска)³. Различия между группами показателей оценивали путем расчета относительного риска с использованием четырехпольных таблиц сопряженности. После определения границ 95%-ного доверительного интервала (не включающего единицу) сравнивали значения относительного риска с единицей: выбирали значения более «1», считая, что фактор повышает частоту исходов. Рассчитали чувствительность и специфичность метода. Степень существенности вклада, вносимого фактором риска в увеличение частоты события, определили путем расчета этиологической составляющей (EF), выраженной в процентах. Для интерпретации величины относительного риска и этиологической составляющей, учитывая непрерывное и длительное воздействие обучения на организм школьника, использовали «Оценку степени причинно-следственной связи нарушений здоровья с работой»⁴.

Результаты и их обсуждение. Все учебные кабинеты, оборудованные ИП марки Irbis, были идентичны по площади (49,0–52,0 м²). В качестве источника общего искусственного освещения применялись потолочные светильники со светодиодными лампами. Санитарно-гигиеническая оценка учебных помещений выявила отсутствие перегоревших ламп, равномерность расположения светильников, отсутствие загрязнений на приборах освещения, равномерность освещения рабочей поверхности ИП, наличие затеняющих устройств на окнах.

Определили, что фоновое естественное освещение составляло менее 10 % от общего искусственного освещения. Коэффициент пульсации от системы общего искусственного освещения в обследованных помещениях, оборудованных светильниками со светодиодными лампами, был равен $2,1 \pm 0,8$ %.

³ Библиотека постов MEDSTATISTIC об анализе медицинских данных. Словарь статистических терминов [Электронный ресурс] // Медицинская статистика. – URL: http://medstatistic.ru/theory/relative_risk.html (дата обращения: 30.09.2022).

⁴ Профессиональный риск для здоровья работников: руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, Э.И. Денисова. – М.: Тривант, 2003. – 448 с.



Рис. Изменение коэффициента пульсации (%) от экрана ИП в зависимости от настроенной яркости экрана ИП (кд/м²)

Параметры яркости экрана экспериментальным путем были разделены на три диапазона.

Первый диапазон был получен с помощью серии замеров коэффициента пульсации от ИП в зависимости от увеличения яркости экрана ИП: постепенное повышение уровня яркости экрана панели сопровождалось скачкообразным изменением коэффициента пульсации (рисунок).

Согласно рисунку, при уровне яркости, равном 115 кд/м², коэффициент пульсации достигал минимальных величин — приближался к 20 %, и далее при повышении яркости его величина практически не менялась. Кроме того, по отзывам педагогов, имеющих достаточный стаж и опыт работы с ИП, при настроенной яркости менее 115 кд/м² наблюдалось нечеткое, бледное изображение. Это позволило говорить о диапазоне менее 115 кд/м² как о «потенциально неоптимальном».

Согласно существующим в литературе данным, диапазон субъективной яркости, которую способен воспринимать глаз (яркостная адаптация — диапазон одновременно различных субъективных уровней яркости), составляет около 10–15 кд/м² [29, 30], т.е., диапазон от 115 кд/м², расширенный на величину яркостной адаптации, можно гипотетически считать «потенциально оптимальным» — до 125–130 кд/м². Вместе с тем, по отзывам педагогов, имеющих значительный стаж использования ИП, настроенная яркость ее экрана свыше 125 кд/м² уже являлась «дискомфортной» для глаза, поэтому именно эту цифру и определили как верхнюю границу оптимального уровня яркости.

Таким образом, параметры яркости экрана были распределены на диапазоны: менее 115 кд/м²; 115–125 кд/м² и более 125 кд/м².

Для обоснования оптимального уровня яркости экрана ИП на уроке изучили жалобы обучающихся в процессе ее использования. Школьники были разделены на три группы (90, 100 и 140 школьников), в каждой из которых учебный процесс проходил с использованием ИП, работающей в одном из указанных выше диапазонов яркости. Группы были близки по возрастному-половому составу и условиям обучения.

Планировалось изучение жалоб учащихся после работы с панелью в заданном режиме яркости в течение одной учебной недели. Однако появление значительного количества жалоб у детей при работе ИП в настроенных режимах яркости менее 115 кд/м² и более 125 кд/м² в самом начале исследования обусловило раннее ее прекращение в этих диапазонах и проведение анкетирования.

Работа с ИП в диапазоне 115–125 кд/м² продолжалась на уроках в динамике учебной недели, после чего также были проанализированы жалобы обучающихся. Полученные результаты представлены в табл. 1. Анализ выраженности жалоб школьников показал, что такие факторы риска, как нечеткое изображение, в подавляющем большинстве случаев характерны для низкой яркости; яркий свет от экрана и повышение температуры воздуха класса — соответственно для высокой яркости. Однако эти факторы, хотя и в значимо меньшей степени, но присутствуют и при работе ИП с яркостью экрана 115–125 кд/м². Это свидетельствует о необходимости обоснования гигиенических требований к подаваемой на экран ИП информации (контрастность, четкость, цветность, шрифт и т.д.), а также постоянного контроля и оптимизации микроклимата в динамике уроков с применением ИП [20].

Жалобы на общее утомление и усталость глаз у респондентов, использующих ИП в «неоптимальных» диапазонах яркости, распределены примерно одинаково. Головная боль, боли в глазах, слезотечение значимо чаще отмечены у детей при яркости ИП более 125 кд/м². При работе панели в диапазоне менее 115 кд/м² школьники достоверно чаще жаловались на расплывчатость изображения и ощущения мельканий перед глазами.

В табл. 2 представлены значимые относительные риски возникновения тех или иных жалоб при работе ИП в режиме яркости менее 115 кд/м² и более 125 кд/м², по сравнению с яркостью 115–125 кд/м².

Полученные данные позволяют обосновать оптимальный для школьника диапазон яркости интерактивной панели на уроке. При яркости экрана ИП от 115 до 125 кд/м² риск возникновения жалоб на нарушения самочувствия регистрируется значимо меньше.

Снижение жалоб на зрительное утомление при адекватной регулировке уровней яркости, использовании экранов с антибликовым покрытием, поддержании идеальной зрительной дистанции отмечалось и в работах по оценке влияния экрана монитора компьютера у взрослых пользователей [23–25]. Перспективным направлением исследований является оценка яркости экрана интерактивных панелей в школе в зависимости от расстояния просмотра и поля зрения, о чем свидетельствуют работы, проведенные на больших светодиодных дисплеях [25].

Таблица 1

Количество жалоб учащихся при работе с ИП в различных диапазонах яркости

Вопрос анкеты	Вариант ответа	Диапазон яркости экрана ИП								
		менее 115 кд/м ²			115–125 кд/м ²			более 125 кд/м ²		
		абс.	%	ДИ	абс.	%	ДИ	абс.	%	ДИ
Факторы, по мнению школьников, негативно влияющие на их самочувствие	Яркий свет от ИП	–	–	–	28	28,0	20,14–37,49	138	98,6	93,91–99,69
	Мелкое нечеткое изображение на экране	90	100,0	95,1–100,8	17	17,0	10,89–25,55	2	1,4	0,31–6,09
	Повышение температуры воздуха в классе	22	24,4	16,70–34,20	15	15,0	9,31–23,28	80	57,1	47,31–66,36
Жалобы обучающихся при работе с ИП	Общее утомление	89	98,9	93,99–99,81	5	5,0	2,15–11,18	134	93,1	86,38–96,63
	Головная боль	2	2,22	0,60–7,71	2	2,0	0,55–7,0	26	18,6	12,19–27,34
	Боли в глазах	12	13,3	7,77–21,84	3	3,0	1,03–8,45	71	50,7	41,06–60,29
	Расплывчатость изображения	43	47,8	37,78–58,00	3	3,0	1,03–8,45	2	1,4	0,31–6,09
	Слезотечение	11	12,2	6,95–20,55	3	3,0	1,03–8,45	70	50,0	40,38–59,62
	Ощущение мельканий перед глазами	59	65,6	55,33–74,59	4	4,0	1,57–9,84	1	0,7	0,10–4,95
	Усталость глаз	68	75,6	65,80–83,30	5	1,0	0,18–5,45	124	88,6	80,89–93,45
Число школьников, работающих с ИП, в каждом из диапазонов, <i>n</i>		90			100			140		

Таблица 2

Относительный риск возникновения жалоб школьников на общее и зрительное утомление при различной яркости подсветки экрана интерактивной панели

Жалоба	Яркость экрана ИП	Относительный риск	ДИ*	EF, %	Se	Sp
Общее утомление	Менее 115 кд/м ² (по сравнению с яркостью 115–125 кд/м ²)	19,8	8,41–46,48	93,9	0,95	0,99
Усталость глаз		15,1	6,38–35,79	70,0	0,93	0,81
Расплывчатость изображения		15,9	5,12–49,56	44,8	0,94	0,67
Ощущение мелькания перед глазами		16,4	6,2–43,3	61,6	0,94	0,76
Мелкое нечеткое изображение		5,8	3,8–9,1	83,0	0,84	0,99
Слезотечение		4,07	1,17–14,14	9,2	0,79	0,55
Боли в глазах		4,44	1,29–15,95	10,3	0,80	0,55
Общее утомление	Более 125 кд/м ² (по сравнению с яркостью 115–125 кд/м ²)	19,1	8,14–45,02	90,7	0,96	0,94
Головная боль		9,29	2,26–38,23	16,6	0,93	0,46
Усталость глаз		17,7	7,52–41,7	83,6	0,96	0,86
Слезотечение		16,6	5,40–51,43	47,0	0,96	0,58
Боли в глазах		16,91	5,48–52,14	47,7	0,96	0,58
Мешает яркий свет от доски		3,52	2,6–4,8	70,6	0,83	0,97
Повышение температуры воздуха в классе (становится «жарко»)		3,81	2,3–6,2	42,1	0,84	0,59

Примечание: * – ДИ – доверительный интервал ($p < 0,05$); EF – этиологическая составляющая; Se – чувствительность, Sp – специфичность.

Выводы. Таким образом, использование на уроке интерактивной панели с оптимальными визуальными параметрами экрана 115–125 кд/м² позволит снизить риски возникновения общего и зрительного утомления, уменьшить нагрузку на зрительный анализатор.

Активное развитие цифровых технологий обуславливает необходимость дальнейших исследований по обоснованию оптимальных визуальных ха-

рактеристик экрана новых электронных средств обучения на основе оценки показателей функционального состояния организма ребенка.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Лангуев К.А., Богомолова Е.С. Гигиенические проблемы цифровой образовательной среды и пути их разрешения (обзор) // Санитарный врач. – 2022. – № 7. – С. 483–491. DOI: 10.33920/med-08-2207-05
2. Физиолого-гигиенические аспекты формирования миопии у учащихся / Н.П. Сетко, И.А.А. Ясин, Е.В. Булычева, А.Е. Апрельев // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2018. – Т. 304, № 7. – С. 18–21. DOI: 10.35627/2219-5238/2018-304-7-18-21
3. Исследование влияния мобильных устройств связи на здоровье детей и подростков / И.И. Новикова, Н.А. Зубковская, 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
4. Шубочкина Е.И., Вятлева О.А., Блинова Е.Г. Риски ухудшения зрения и его прогрессирования у детей и подростков в современных условиях обучения и воспитания (научный обзор) // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2022. – Т. 30, № 4. – С. 22–30. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-4-22-30
5. Гигиеническая оценка занятий дошкольников с использованием электронных планшетов / В.Р. Кучма, М.И. Степанова, З.И. Сазанюк, И.Э. Александрова, М.А. Поленова, И.П. Лашнева, Н.О. Березина // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 387–391. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-4-387-391
6. Длительность использования цифровых устройств как один из факторов риска развития миопии у школьников / О.М. Филькина, Е.А. Воробьева, Н.В. Долотова, О.Ю. Кочерова, А.И. Малышкина // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 76–83. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.08
7. Smartphone Overuse and Visual Impairment in Children and Young Adults: Systematic Review and Meta-Analysis / J. Wang, M. Li, D. Zhu, Y. Cao // J. Med. Internet Res. – 2020. – Vol. 22, № 12. – P. e21923. DOI: 10.2196/21923
8. Smartphone addiction may be associated with adolescent hypertension: a cross-sectional study among junior school students in China / Y. Zou, N. Xia, Y. Zou, Z. Chen, Y. Wen // BMC Pediatr. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 310. DOI: 10.1186/s12887-019-1699-9
9. Brain health consequences of digital technology use / G.W. Small, J. Lee, A. Kaufman, J. Jalil, P. Siddarth, H. Gaddipati, T.D. Moody, S.Y. Bookheimer // Dialogues Clin. Neurosci. – 2020. – Vol. 22, № 2. – P. 179–187. DOI: 10.31887/DCNS.2020.22.2
10. Association of digital media use with subsequent symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents / C.K. Ra, J. Cho, M.D. Stone, J. De La Cerda, N.I. Goldenson, E. Moroney, I. Tung, S.S. Lee, A.M. Leventhal // JAMA. – 2018. – Vol. 320, № 3. – P. 255–263. DOI: 10.1001/jama.2018.8931
11. The Relationship Between Screen and Outdoor Time With Rates of Myopia in Spanish Children / C. Alvarez-Peregrina, M.Á. Sánchez-Tena, C. Martínez-Pérez, C. Villa-Collar // Front. Public Health. – 2020. – Vol. 8. – P. 560378. DOI: 10.3389/fpubh.2020.560378
12. Григорьев О.А. Гигиенические проблемы использования детьми устройств информационно-компьютерных технологий // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 10. – С. 1213–1221. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1213-1221
13. 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
14. Устинова О.Ю., Зайцева Н.В., Эйфельд Д.А. К задаче обоснования оптимальных параметров факторов риска образовательной среды детей школьного возраста по критериям антропометрических, психологических характеристик и соматического здоровья // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 2. – С. 48–63. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.05
15. Роль современных информационных технологий в реализации образовательных программ для детей с нормальным состоянием зрительных функций и с офтальмопатологией / Х.П. Тахчиди, М.А. Грачева, А.А. Казакова, А.В. Стрижебок, Н.Н. Васильева // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 144–153. DOI: 10.15690/vramn1186
16. Coles-Brennan C., Sulley A., Young G. Management of digital eye strain // Clin. Exp. Optom. – 2019. – Vol. 102, № 1. – P. 18–29. DOI: 10.1111/схо.12798
17. Риски развития болезней глаза и его придаточного аппарата у обучающихся в условиях нарушения гигиенических правил использования электронных устройств / Н.А. Скоблина, В.И. Попов, А.Л. Еремин, С.В. Маркелова, О.Ю. Милушкина, С.А. Обрубов, А.П. Цамерян // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 3. – С. 279–284. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-3-279-284
18. Саньков С.В. Сравнительный анализ влияния шрифтового оформления электронных текстов, представленных на ноутбуке и планшете, на состояние зрительного анализатора школьников основного общего образования // Санитарный врач. – 2020. – № 2. – С. 36–46. DOI: 10.33920/med-08-2002-05
19. Использование интерактивных панелей на уроке и самочувствие школьников / Н.О. Березина, И.Э. Александрова, М.В. Айзотова, Н.Б. Мирская // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2021. – Т. 29, № 10. – С. 22–26. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-29-10-22-26
20. Влияние использования интерактивных панелей в процессе учебных занятий на основные параметры внутришкольной среды / М.В. Айзотова, И.Э. Александрова, Н.Б. Мирская, Н.В. Исакова, М.Г. Вершинина, А.П. Фисенко // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2021. – Т. 335, № 2. – С. 15–21. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-335-2-15-21
21. Александрова И.Э., Айзотова М.В. Функциональное состояние организма младших школьников при использовании электронных средств обучения // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – Т. 5, № 2. – С. 157–163. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-157-163
22. Исакова Е.В. Работа с компьютером и компьютерный зрительный синдром // Вятский медицинский вестник. – 2011. – № 3–4. – С. 32–35.
23. Agarwal S., Goel D., Sharma A. Evaluation of the Factors which Contribute to the Ocular Complaints in Computer Users // J. Clin. Diagn. Res. – 2013. – Vol. 7, № 2. – P. 331–335. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5150.2760
24. Prevalence and Associated Factors of Computer Vision Syndrome Among Academic Staff in the University of Gondar, Northwest Ethiopia: An Institution-Based Cross-Sectional Study / A.H. Tesfaye, M. Alemayehu, G. Abere, T.H. Mekonnen // Environ. Health Insights. – 2022. – Vol. 16. – P. 11786302221111865. DOI: 10.1177/11786302221111865

25. Measuring of perceived pixel luminance of large LED displays / X. Mou, T. Mou, Y. Jiang, N. Wan, J. Xiong // International Conference on Display Technology. – 2022. – Vol. 53, № S1. – P. 174–177. DOI: 10.1002/sdtp.15884
26. Optimum display luminance dependence on ambient illuminance / S.-R. Kim, S.-H. Lee, D.-H. Jeon, J.-S. Kim, S.-W. Lee // Opt. Eng. – 2017. – Vol. 56, № 1. – P. 017110. DOI: 10.1117/1.OE.56.1.017110
27. Optimum display luminance depends on white luminance under various ambient illuminance conditions / M. Kim, D.-H. Jeon, J.-S. Kim, B.-C. Yu, Y.-K. Park, S.-W. Lee // Opt. Eng. – 2018. – Vol. 57, № 2. – P. 024106. DOI: 10.1117/1.OE.57.2.024106
28. Investigation of the Optimum Display Luminance of an LCD Screen under Different Ambient Illuminances in the Evening / Y. Zhou, H. Shi, Q.-W. Chen, T. Ru, G. Zhou // Appl. Sci. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. 4108. DOI: 10.3390/app11094108
29. Гонсалес Р., Вудс Р. Цифровая обработка изображений. – М.: Техносфера, 2012. – 1104 с.
30. Светлота и яркость: особенности восприятия в условиях одновременного контраста / В.П. Будак, А.Е. Вагина, Н.С. Елихов, П.А. Смирнов // Светотехника. – 2021. – № 2. – С. 89–94.

Обоснование оптимальных параметров яркости экрана интерактивной панели для снижения риска общего и зрительного утомления школьников / М.В. Айзятובה, И.Э. Александрова, И.П. Лашнева, А.М. Курганский // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 46–54. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.05

UDC 613.955
DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.05.eng



Research article

SUBSTANTIATION OF THE OPTIMUM SCREEN BRIGHTNESS PARAMETERS OF THE INTERACTIVE PANEL TO REDUCE THE RISK OF GENERAL AND VISUAL FATIGUE OF SCHOOLCHILDREN

M.V. Ayzyatova, I.E. Aleksandrova, I.P. Lashneva, A.M. Kurgansky

National Medical Research Center for Children's Health, 2 Lomonosovskii Ave., bldg 1, Moscow, 119991, Russian Federation

The digital transformation of modern education contributes to the active introduction of interactive panels (IP) into the educational process, replacing traditional chalkboards. Minimizing possible risk factors when using an IP also requires considering the visual characteristics of its screen. At present, there are no results of such studies in the scientific literature. The purpose of this work was to substantiate the optimal range of IP screen brightness when it is used in the classroom to prevent general and visual fatigue of schoolchildren. We analyzed research articles describing studies in visual hygiene, lighting engineering, display technologies, etc.

Our study involved measuring brightness and pulsation coefficient of a working IP screen. Ranges of IP screen brightness that could produce harmful effects on children's health have been empirically established. With the help of a specially designed questionnaire, complaints of students attending the 4th grade of secondary schools were studied to identify general and visual fatigue, as well as factors caused by the IP and negatively affecting the respondents' well-being. The relative risk values are calculated, namely a probability that these complaints would occur in schoolchildren, depending on parameters of IP screen brightness. The optimal range of IP screen brightness is justified for a working mode that significantly reduces the probability of students complaining about general and visual fatigue. Monitoring and correction of IP screen brightness mode during classes will reduce the risks of students' health disorders. It is necessary to continue research to substantiate the optimal visual characteristics of the IP screen based on investigating indicators describing the functional state of the child's body.

Keywords: prevention, interactive panel, risk factors, screen brightness, fatigue.

© Ayzyatova M.V., Aleksandrova I.E., Lashneva I.P., Kurgansky A.M., 2023

Marina V. Ayzyatova – Junior Researcher at the Laboratory for Complex Problems of Hygiene of Children and Adolescents (e-mail: 9855123020@mail.ru; tel.: +7 (495) 917-10-60; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0381-3253>).

Irina E. Aleksandrova – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory for Complex Problems of Hygiene of Children and Adolescents (e-mail: accialex@yandex.ru; tel.: +7 (495) 917-10-60; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8664-1866>).

Irina P. Lashneva – Candidate of Medical Sciences, Assistant-Researcher of the Laboratory for Complex Problems of Hygiene of Children and Adolescents (e-mail: iplash@mail.ru; tel.: +7 (495) 917-48-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4115-2847>).

Alexander M. Kurgansky – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher at the Laboratory for Complex Problems of Hygienic Assessment and Examination (e-mail: kurgansk@yandex.ru; tel.: +7 (495) 917-48-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7688-586X>).

References

1. Languev K.A., Bogomolova E.S. Hygienic problems of the digital educational environment and ways to solve them (review). *Sanitarnyi vrach*, 2022, no. 7, pp. 483–491. DOI: 10.33920/med-08-2207-05 (in Russian).
2. Setko N.P., Yasin I.A.A., Bulycheva E.V., Aprelev A.E. Physiological and hygienic aspects of formation of myopia in students. *ZNiSO*, 2018, vol. 304, no. 7, pp. 18–21. DOI: 10.35627/2219-5238/2018-304-7-18-21 (in Russian).
3. 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: gumanitarnye issledovaniya*, 2020, vol. 14, no. 2, pp. 95–103. DOI: 10.17238/issn1998-5320.2020.14.2.16 (in Russian).
4. Shubochkina E.I., Vyatleva O.A., Blinova E.G. Risks of visual impairment and its progression in children and adolescents under modern conditions of education and upbringing: a scientific review. *ZNiSO*, 2022, vol. 30, no. 4, pp. 22–30. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-4-22-30 (in Russian).
5. Kuchma V.R., Stepanova M.I., Sazanyuk Z.I., Aleksandrova I.E., Polenova M.A., Lashneva I.P., Berezina N.O. Hygienic evaluation of studies of preschoolers with the use of PC tablets. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 4, pp. 387–391. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-4-387-391 (in Russian).
6. Filkina O.M., Vorobyova E.A., Dolotova N.V., Kocherova O.Yu., Malysheva A.I. Long use of digital devices as a risk factor that causes myopia occurrence in schoolchildren. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 76–83. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.08.eng
7. Wang J., Li M., Zhu D., Cao Y. Smartphone Overuse and Visual Impairment in Children and Young Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Med. Internet Res.*, 2020, vol. 22, no. 12, pp. e21923. DOI: 10.2196/21923
8. Zou Y., Xia N., Zou Y., Chen Z., Wen Y. Smartphone addiction may be associated with adolescent hypertension: a cross-sectional study among junior school students in China. *BMC Pediatr.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 310. DOI: 10.1186/s12887-019-1699-9
9. Small G.W., Lee J., Kaufman A., Jalil J., Siddarth P., Gaddipati H., Moody T.D., Bookheimer S.Y. Brain health consequences of digital technology use. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 179–187. DOI: 10.31887/DCNS.2020.22.2
10. Ra C.K., Cho J., Stone M.D., De La Cerda J., Goldenson N.I., Moroney E., Tung I., Lee S.S., Leventhal A.M. Association of digital media use with subsequent symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents. *JAMA*, 2018, vol. 320, no. 3, pp. 255–263. DOI: 10.1001/jama.2018.8931
11. Alvarez-Peregrina C., Sánchez-Tena M.Á., Martínez-Pérez C., Villa-Collar C. The Relationship Between Screen and Outdoor Time With Rates of Myopia in Spanish Children. *Front. Public Health*, 2020, vol. 8, pp. 560378. DOI: 10.3389/fpubh.2020.560378
12. Grigoriev O.A. Hygienic problems of using information and computer technology devices by children. *Gigiena i sanitariya*, 2022, vol. 101, no. 10, pp. 1213–1221. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1213-1221 (in Russian).
13. 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
14. Ustinova O.Yu., Zaitseva N.V., Eisfeld D.A. Substantiating optimal parameters of risk factors existing in the educational environment for schoolchildren as per indicators of physical, mental and somatic health. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 2, pp. 48–63. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.05.eng
15. Tahchidi H.P., Gracheva M.A., Kazakova A.A., Strizhebok A.V., Vasilyeva N.N. The role of modern information technologies in the educational programs for children with normal visual functions and with ophthalmopathy. *Vestnik RAMN*, 2020, vol. 75, no. 2, pp. 144–153. DOI: 10.15690/vramn1186 (in Russian).
16. Coles-Brennan C., Sulley A., Young G. Management of digital eye strain. *Clin. Exp. Optom.*, 2019, vol. 102, no. 1, pp. 18–29. DOI: 10.1111/cxo.12798
17. Skoblina N.A., Popov V.I., Eryomin A.L., Markelova S.V., Milushkina O.Yu., Obrubov S.A., Tsameryan A.P. Risks of developing diseases of an eye and its adnexa in students in conditions of the violation of hygienic rules for the use of electronic devices. *Gigiena i sanitariya*, 2021, vol. 100, no. 3, pp. 279–284. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-3-279-284 (in Russian).
18. Sankov S.V. Comparative analysis of the font design effect of electronic texts, presented on a laptop and tablet, on the visual analyzer of schoolchildren of basic general education. *Sanitarnyi vrach*, 2020, no. 2, pp. 36–46. DOI: 10.33920/med-08-2002-05 (in Russian).
19. Berezina N.O., Alexandrova I.E., Ayzyatova M.V., Mirskaya N.B. The use of interactive panels in the classroom and health of schoolchildren. *ZNiSO*, 2021, vol. 29, no. 10, pp. 22–26. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-29-10-22-26 (in Russian).
20. Ayzyatova M.V., Aleksandrova I.E., Mirskaya N.B., Isakova N.V., Vershinina M.G., Fisenko A.P. The impact of using interactive panels in the learning process on the main parameters of the indoor school environment. *ZNiSO*, 2021, no. 2 (335), pp. 15–21. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-335-2-15-21 (in Russian).
21. Alexandrova I.E., Ayzyatova M.V. Functional state of the body of elementary schoolchildren when using e-learning tools. *RMZh. Mat' i ditya*, 2022, vol. 5, no. 2, pp. 157–163. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-157-163 (in Russian).
22. Isakova E.V. Rabota s komp'yuterom i komp'yuternyi zritel'nyi sindrom [Work with a computer and computer vision syndrome]. *Vyatskii meditsinskii vestnik*, 2011, no. 3–4, pp. 32–35 (in Russian).
23. Agarwal S., Goel D., Sharma A. Evaluation of the Factors which Contribute to the Ocular Complaints in Computer Users. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2013, vol. 7, no. 2, pp. 331–335. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5150.2760

24. Tesfaye A.H., Alemayehu M., Abere G., Mekonnen T.H. Prevalence and Associated Factors of Computer Vision Syndrome Among Academic Staff in the University of Gondar, Northwest Ethiopia: An Institution-Based Cross-Sectional Study. *Environ. Health Insights*, 2022, vol. 16, pp. 11786302221111865. DOI: 10.1177/11786302221111865
25. Mou X., Mou T., Jiang Y., Wan N., Xiong J. Measuring of perceived pixel luminance of large LED displays. *International Conference on Display Technology*, 2022, vol. 53, no. S1, pp. 174–177. DOI: 10.1002/sdtp.15884
26. Kim S.-R., Lee S.-H., Jeon D.-H., Kim J.-S., Lee S.-W. Optimum display luminance dependence on ambient illuminance. *Opt. Eng.*, 2017, vol. 56, no. 1, pp. 017110. DOI: 10.1117/1.OE.56.1.017110
27. Kim M., Jeon D.-H., Kim J.-S., Yu B.-C., Park Y.-K., Lee S.-W. Optimum display luminance depends on white luminance under various ambient illuminance conditions. *Opt. Eng.*, 2018, vol. 57, no. 2, pp. 024106. DOI: 10.1117/1.OE.57.2.024106
28. Zhou Y., Shi H., Chen Q.-W., Ru T., Zhou G. Investigation of the Optimum Display Luminance of an LCD Screen under Different Ambient Illuminances in the Evening. *Appl. Sci.*, 2021, vol. 11, no. 9, pp. 4108. DOI: 10.3390/app11094108
29. Gonzalez R.C., Woods R.E. Digital image processing, 3rd ed. New Jersey, USA, Pearson Prentice Hall, 2008, 976 p.
30. Budak V.P., Vagina A.E., Epikhov N.S., Smirnov P.A. Svetlota i yarkost': osobennosti vospriyatiya v usloviyakh odnovermennogo kontrasta [Lightness and brightness: features of perception under simultaneous contrast]. *Svetotekhnika*, 2021, no. 2, pp. 89–94 (in Russian).

Ayzyatova M.V., Aleksandrova I.E., Lashneva I.P., Kurgansky A.M. Substantiation of the optimum screen brightness parameters of the interactive panel to reduce the risk of general and visual fatigue of schoolchildren. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 46–54. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.05.eng

Получена: 18.11.2022

Одобрена: 03.02.2023

Принята к публикации: 10.03.2023



Научная статья

ОЦЕНКА РИСКА ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА rs9939609 ГЕНА FTO**О.Г. Богданова¹, И.Ю. Тармаева^{2,3}, Е.Ю. Сорокина², Н.В. Ефимова¹, И.В. Мыльникова¹**¹Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Россия, 665826, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3²Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14³Российский университет дружбы народов, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 9

Целью исследования явилась оценка связи между полиморфизмом rs9939609 FTO с риском развития избыточной массы тела у детей Байкальского региона. Использованные методы и подходы: исследование «случай – контроль» включало 113 детей школьного возраста, проживающих в промышленных центрах Байкальского региона (Иркутск, Ангарск, Улан-Удэ). Выполнены антропометрические измерения, рассчитан индекс массы тела (ИМТ), значения которого классифицировали согласно кривым ИМТ ВОЗ в зависимости от пола и возраста. Генотипирование полиморфизма rs9939609 FTO было выполнено методом аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени. Для оценки вероятности связи с аллелем гена FTO и избыточной массы тела и ожирения были рассчитаны относительный риск (RR) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

Проведенная оценка показала, что аллель А полиморфизма rs9939609 FTO в группе детей с избыточной массой тела и ожирением встречается чаще в 1,29 раза (48,44 %), чем у детей в контрольной группе (37,65 %). Полиморфизм FTO rs9939609 был достоверно связан с вероятностью повышенного риска избыточной массы тела и ожирения у детей, имеющих гомозиготный генотип AA (RR = 2,806, 95 % ДИ: 1,650–4,772; STD = 0,271). Наше исследование подтверждает, что полиморфизм rs9939609 гена FTO является фактором риска избыточной массы тела и ожирения у детей Байкальского региона с наличием аллеля А гомозиготного генотипа AA, преобладание частоты встречаемости генотипа TT (29,20 %), по сравнению с генотипом AA (10,62 %), вероятно, обусловлено влиянием процессов ассимиляции на урбанизированных территориях Байкальского региона.

Ключевые слова: дети, ген FTO, rs9939609, полиморфизм, риск, избыточная масса тела, ожирение, Байкальский регион.

В число девяти глобальных целей в области профилактики неинфекционных заболеваний до 2025 г., разработанных Всемирной организацией здравоохранения, включена стабилизация показателей ожирения [1–3]. Сбережение человеческого потенциала обосновывает актуальность данной проблемы для медицинского, научного сообщества

и общества в целом [4–6]. По данным доклада Европейского региона ВОЗ о результатах исследований, проведенных в 2018–2020 гг. в рамках программы COSI (Childhood Obesity Surveillance Initiative), 29 % детей в возрасте 7–9 лет в 33 странах-участницах имели избыточный вес, включая ожирение [7]. Исследование, проведенное в г. Москве

© Богданова О.Г., Тармаева И.Ю., Сорокина Е.Ю., Ефимова Н.В., Мыльникова И.В., 2023

Богданова Ольга Георгиевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований (e-mail: olga.bogdanova2001@gmail.com; тел.: 8 (3955) 58-69-10; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2358-2280>).

Тармаева Инна Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь; профессор кафедры экологии и безопасности пищи (e-mail: tarmaeva@mail.ru; тел.: 8 (495) 698-53-42; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7791-1222>).

Сорокина Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории демографии и эпидемиологии питания (e-mail: sorokina@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-42; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6530-6233>).

Ефимова Наталья Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований (e-mail: medecolab@inbox.ru; тел.: 8 (3955) 58-69-10; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7218-2147>).

Мыльникова Инна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований (e-mail: inna.mylnikova.phd.ms@gmail.com; тел.: 8 (3955) 58-69-10; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7685-9004>).

в 2017–2018 гг., в рамках данной программы включившее 2166 детей 7-летнего возраста, выявило наличие избыточной массы тела у 27 % мальчиков и 22 % девочек, а ожирение – у 10 и 6 % детей соответственно [6].

По различным оценкам, генетический фон имеет более чем 50-процентное воздействие в распространенной этиологии ожирения [8]. В подавляющем большинстве случаев детское ожирение имеет экзогенные причины, где среди основных факторов риска выделяют отсутствие физической активности, малоподвижный образ жизни, количество потребляемой пищи и энергии [9–11], обеспеченность витаминами [12]. Небольшая доля случаев ожирения может иметь эндогенные причины, где к факторам риска относятся пол, возраст, этническая принадлежность и генетические полиморфизмы [2, 11]. Ген FTO, связанный с жировой массой и ожирением, кодирует альфа-кетоглутаратзависимую диоксигеназу, которая посредством метилирования ДНК и РНК регулирует транскрипцию и трансляцию [8]. Хотя молекулярный механизм участия этого гена в формировании ожирения до конца не понятен, полиморфизмы этого гена тесно связаны с риском развития избыточной массы тела и ожирения [8, 13]. Наиболее однозначно с риском развития ожирения ассоциирован полиморфизм rs9939609, местоположение 16q12.2. По мнению А.К. Батурина с соавт. (2019), характер и степень ассоциации полиморфизма генов FTO, а также частота встречаемости аллеля А существенно обусловлены расово-этническим происхождением респондентов [14]. О подтверждении связи варианта rs9939609 гена FTO с риском ожирения были получены данные в различных популяциях, в том числе в Западной [15] и Восточной Азии [11, 13], Южной Америке [3, 16], а также в различных регионах России [5, 10, 17–19]. Вместе с тем S. Doaci et al. (2019) [20], объединив скорректированные коэффициенты шансов (OR) по восьми подходящим по критериям исследованиям типа «случай – контроль», установили, что ассоциация между полиморфизмом rs9939506 и ожирением оставалась значимой в европейской подгруппе (OR = 1,68 [1,2–2,36]), но не в азиатской подгруппе (OR = 0,94 [0,81–1,10]; OR = 0,95 [0,80–1,14]; OR = 2,31 [0,96–5,58]).

Поскольку данные о генетических факторах и связи с ожирением у детей и подростков все еще противоречивы [21, 22], представляет интерес про-

анализировать ассоциации полиморфизма rs9939506 (ген FTO) с избыточным весом и ожирением у детей Байкальского региона, который в силу своего географического положения, включающего и Центральную Азию и Восточную Сибирь [23], обладает полиэтничностью с определенной долей ассимиляции славянских, монгольских, тунгусских и тюркских этносов.

Цель исследования – оценка связи между полиморфизмом rs9939609 FTO с риском развития избыточной массы тела у детей Байкальского региона.

Материалы и методы. Дизайн исследования – кросс-секционное, обсервационное, типа «случай – контроль». Обследование с генотестированием проведено у 113 детей школьного возраста (7–17 лет), среди них 60 мальчиков и 53 девочки, проживающих в промышленных центрах Байкальского региона: Ангарск, Иркутск, Улан-Удэ. Обследование и взятие биологических образцов (буккальный эпителий) проведено с информированного добровольного согласия одного из родителей или иного законного представителя на участие в исследовании их детей, с одобрения локального этического комитета ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (протокол № 32 от 10.09.2019). Обследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (1964) в отношении биомедицинских исследований с участием людей и последующими поправками к ней. К критериям включения детей в данное исследование отнесены: информированное согласие родителей или законных представителей, рождение от доношенной беременности, грудное вскармливание более трех месяцев, на момент обследования отсутствие острых или декомпенсированных хронических заболеваний¹, основная группа для занятий физической культурой в школе без дополнительных спортивных занятий, корректно заполненная анкета. Оценка антропометрических показателей производилась с учетом гендерно-возрастных характеристик, Z-scores индекса массы тела (ИМТ) рассчитывали согласно возрасту респондентов методом сигм, сравнение производили со стандартами ВОЗ². Применение указанных стандартов обусловлено принадлежностью обследуемых респондентов к различным этносам¹, что является весьма характерным для Байкальского региона.

Образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) испытуемых получены из биологического ма-

¹ Богданова О.Г., Ефимова Н.В., Мыльникова И.В. Сравнительная характеристика питания детей школьного возраста с различным пищевым статусом // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 9. – С. 1072–1079. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-9-1072-1079

² BMI-for-age (5–19 years) [Электронный ресурс] // WHO. – URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age> (дата обращения: 07.02.2023); Особенности питания детей школьного возраста в Сибирском федеральном округе / И.Ю. Тармаева, Е.А. Пырьева, М.В. Гмошинская, О.Г. Богданова, Е.А. Ткачук, Е.А. Нетунаева, А.И. Сафронова, И.В. Алешина // Медицинский совет. – 2021. – № 17. – С. 264–271. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-264-271

териала (буккального эпителия) стандартным методом. Использовали многокомпонентный лизирующий раствор, разрушающий комплекс ДНК с белком. В последующем сорбировали на покрытые силикагелем магнитные частицы и осуществляли отмывку этиловым спиртом. На конечном этапе проводили элюцию в буферный раствор. Извлечение ДНК осуществлялось с использованием набора реагентов «РеалБест ДНК-экстракция 3» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на автоматической станции epMotion 5075 (Eppendorf, Германия). Генотипирование определяли с использованием аллель-специфичной амплификации и детекцией результатов в режиме реального времени. Применяли зонды TaqMan, комплементарные полиморфным участкам ДНК, и соответствующие методики реагенты («Синтол», Россия). Амплификацию проводили с помощью амплификатора CFX96 Real Time System (BioRad, США) в режиме реального времени [5, 10, 14].

Для оценки связи генетических полиморфизмов с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ_{иО}) все обследуемые респонденты были сгруппированы в первую («случай», $n = 32$) группу, куда включены дети с ИМТ_{иО}, и во вторую группу («контроль», группа сравнения, $n = 81$) – дети с нормальной массой тела.

Статистическая обработка данных после проверки на нормальность распределения критерием асимметрии и эксцесса осуществлена с помощью непараметрических методов. Проводили расчеты частот встречаемости генотипов, аллелей, средних центильных тенденций (Me (P25–P75)) ИМТ с использованием системы PASW Statistics 20 [5]. Для определения относительного риска (relative risk – RR) с указанием 95%-ного доверительного интервала (ДИ) и дальнейшей проверки на достоверность при помощи U -критерия Манна – Уитни использовали программу DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия)³ [24]. Критический уровень статистической значимости принимался равным при $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

Результаты и их обсуждение. В обследуемой группе 23,89 % респондентов имели избыточную массу тела (МТ), 4,42 % страдали ожирением: сре-

ди мальчиков – 25,0 и 5,0 % соответственно, среди девочек – 22,64 и 3,77 %. Полученные нами результаты сопоставимы с данными мультицентрового исследования детей в возрасте 5, 10 и 15 лет ($n = 5182$), проживающих в Астрахани, Екатеринбург, Красноярске, Санкт-Петербурге и Самаре [25], у которых распространенность избыточной МТ составляла от 18,8 до 22,0 % и ожирения – от 4,7 до 6,7 %.

Результаты генотестирования показывают, что у обследованных детей Байкальского региона аллель А полиморфизма rs9939609 гена FTO, ассоциированного с риском ожирения, встречалась в 40,71 % случаев. Данное значение показателя сопоставимо с аналогичным показателем в европейских популяциях, составляющим 41,0 %, по данным Национального центра по биотехнологии (США) на 2022 г.⁴ В Москве частота встречаемости аллеля А этого полиморфизма среди детского населения была чуть ниже и составляла 34,4 % [10]. В нашей работе мы не выявили гендерных различий, данные показатели составляли 40,57 % у девочек и 40,83 % у мальчиков (табл. 1).

Результаты генотестирования детей показали, что в группе детей с ИМТ_{иО} частота встречаемости аллеля А полиморфизма rs9939609 гена FTO составила 48,44 % (первая группа). Данный показатель в 1,29 раза выше по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения (вторая группа) – 37,65 %. Вместе с тем вероятность риска развития избыточной массы тела и ожирения у детей при сравнении аллелей (А против Т) не отмечалась ($RR = 1,46$ [0,81–2,61], 0,297), что согласуется с данными метаанализа, проведенного D. Wang et al. (2020) в азиатской популяции, где повышенный риск избыточной массы тела и ожирения наблюдался у взрослых ($OR = 1,26$; 95 % ДИ: 1,08–1,47; $p = 0,003$), но не у детей и подростков ($OR = 1,14$; 95 % ДИ: 0,95–1,36; $p = 0,17$) [26].

Выявлено, что частота встречаемости генотипа риска АА полиморфизма rs9939609 гена FTO у детей первой группы в 5,06 раза больше, чем в группе сравнения (табл. 2).

Таблица 1

Распределение генотипов и частота аллелей А и Т полиморфизма rs9939609 (ген FTO) среди детей Байкальского региона в зависимости от гендерных особенностей

Гендерные группы	Генотип, абс. (%)			Аллель, %	
	ТТ	АТ	АА	Т	А
Все респонденты	33 (29,20)	68 (51,13)	12 (10,62)	59,29	40,71
Девочки	15 (28,30)	33 (62,26)	5 (9,43)	59,43	40,57
Мальчики	18 (30,00)	35 (58,33)	7 (11,67)	59,17	40,83

³ Case-control studies [Электронный ресурс] // Institute of Human Genetics. – URL: <https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl> (дата обращения: 12.01.2023).

⁴ dbSNP. Short Genetic Variations [Электронный ресурс] // U.S. National Library of Medicine. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs9939609#frequency_tab (дата обращения: 20.01.2023).

Таблица 2

Распределение генотипов и частота аллеля А полиморфизма rs9939609 гена FTO среди детей Байкальского региона в зависимости от индекса массы тела

Генотип, абс. (%)	Группа по индексу массы тела		Относительный риск между генотипами (RR [ДИ], STD)		
	1	2	АА и ТТ	АТ и ТТ	АА и АТ+ТТ
АТ	15 (46,88)	53 (65,43)	2,44	0,81	2,81
ТТ	9 (28,13)	24 (29,63)	[1,23–4,85],	[0,40–1,65],	[1,65–4,77],
АА	8 (25,0)	4 (4,94)	0,350	0,364	0,271*
Аллель риска А, %	48,44	37,65	1,46 [0,81–2,61], 0,297		

Примечание: * – уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95 % ДИ не включает в себя единицу.

Таблица 3

Распределение средних центильных тенденций (Me) индекса массы тела в зависимости от генотипов полиморфизма rs9939609 гена FTO среди детей Байкальского региона

Группа	Индекс массы тела (Me (P25–P75), кг/м ²)			U -критерий Манна – Уитни (U_{Φ})		
	ТТ	АТ	АА	ТТ/АТ	АА/ТТ	АА/АТ
Все обследованные	17,30 (15,60–19,90)	16,95 (15,50–19,10)	19,45 (18,28–21,68)	1071	270,5	555,5
1	23,00 (19,60–23,70)	22,00 (18,75–24,25)	20,65 (19,58–22,68)	73	29	56
2	16,10 (14,48–18,28)	16,20 (15,00–17,90)	17,77 (17,37–18,03)	624	66	153
U_{Φ} между группами 1 и 2	196,5	726	0,5*	447	172,5	402,5

Примечание: * – статистически значимое различие U фактическое $< U$ критического значения для $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

Таблица 4

Антропометрические показатели новорожденных детей в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена FTO (Me (P25–P75))

Показатель	Генотип		
	ТТ	АТ	АА
Длина тела, см	52,00 (51,00–53,50)	52,00 (50,00–54,00)	52,00 (51,00–53,00)
Масса тела, кг	3,40 (3,00–3,60)	3,50 (3,10–3,80)	3,70 (3,55–4,00)
ИМТ, кг/м ²	12,30 (11,65–13,35)	12,70 (12,00–13,60)	13,40 (12,70–14,40)

Расчет относительного риска ($RR = 2,81$ [1,65–4,77]; $STD = 0,271$) показал вероятность наличия статистически значимой ассоциации у детей, имеющих гомозиготный генотип АА полиморфизма FTO rs9939609, с избыточной массой тела и ожирением. У данных детей избыточный вес и ожирение наблюдаются в 2,81 раза чаще, чем у детей, имеющих генотипы ТТ и АТ.

Как следует из табл. 3, при сопоставлении средних центильных тенденций (Me) ИМТ у детей обследуемых групп только у носителей гомозиготного генотипа АА полиморфизма rs9939609 гена FTO первой группы установлен более высокий ИМТ (20,65 (19,58–22,68) кг/м²), что в 1,16 раза выше, чем у носителей данного генотипа во второй группе сравнения (17,77 (17,37–18,03) кг/м²), при U фактическом = 0,5 (U критическое = 5 для $p < 0,05$, U критическое = 2 для $p < 0,01$). В остальных случаях различия не имели статистической значимости (U фактическое $> U$ критического).

Результаты проведенных нами ретроспективных обследований данной группы детей показали, что при рождении 4,5 % из них страдали истощением, а на момент представленного обследования – 1,3 %. Истощение при рождении сохранилось на момент представленного исследования только у одного ребенка (возраст девочки – 8 лет). При рождении 1,9 % обследованных респондентов имели избыточную массу тела, один ребенок страдал ожирением – это состояние сохранилось у него на момент обследования (возраст девочки – 8 лет). Анализ результатов проведенных ретроспективных исследований, представленный в табл. 4, показал отсутствие влияния полиморфизма rs9939609 гена FTO на массу и длину тела ребенка при рождении ($p > 0,05$).

Нами не выявлены ассоциации у обследованных детей с наличием гетерозиготного генотипа АТ аллеля А полиморфизма FTO rs9939609 с фактором риска развития избыточного веса и ожирения.

ния (95 % ДИ включает единицу, табл. 2). Преобладание частоты встречаемости гомозиготного генотипа ТТ (29,20 %), по сравнению с генотипом АА (10,62 %), в рассматриваемых группах детей, вероятно, обусловлено влиянием процессов ассимиляции между пришлым и коренным населением, происходящих на урбанизированных территориях Байкальского региона [27]. Полученные результаты согласуются с данными Э.А. Бондаревой и соавт. [28], в исследовании которых частота встречаемости генотипа ТТ варьируется в зависимости от этнических особенностей: у алтайцев она составила 3,7 %, у русских, проживающих в г. Москве, г. Архангельске и г. Саранске, – 16,4 %, монголов – 49,7 % и калмыков – 50,6 %, тогда как генотип АА встречался у алтайцев в 36,5 % случаев, у русских – в 33,2 %, у монголов – в 10,5 %, у калмыков – в 24,1 %.

Выводы. Результаты проведенного исследования у детей Байкальского региона позволили установить наличие истощения у 4,5 % детей при рождении, которое сохранилось на момент обследования (8 лет) только у одного ребенка.

Наличие избыточной массы тела и ожирения при рождении наблюдалось у 1,9 % детей, в то вре-

мя как на момент обследования 23,89 % детей имели избыточную МТ и 4,42 % страдали ожирением.

Не выявлено статистически достоверной связи носительства полиморфизма rs9939609 (ген FTO) с антропометрическими показателями (массой, длиной ребенка при рождении и ИМТ).

Анализ результатов генотестирования детей Байкальского региона показал наличие статистически достоверной ассоциации генотипа АА аллеля А полиморфизма rs9939609 гена FTO с риском формирования ИМТ_{иО} ($RR = 2,806$, 95 % ДИ: 1,650–4,772; $STD = 0,271$). Частота встречаемости аллеля риска ожирения (А) полиморфизма rs9939609 гена FTO составила 40,71 %, что не превышает аналогичный показатель в европейских популяциях – 41,0 %. Преобладание частоты встречаемости гомозиготного генотипа ТТ (29,20 %), по сравнению с генотипом АА (10,62 %), вероятно, обусловлено влиянием процессов ассимиляции на урбанизированных территориях Байкальского региона.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. The dietary inflammatory index, obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular risk factors and diseases / R. Hariharan, E.N. Odjidja, D. Scott, N. Shivappa, J.R. Hébert, A. Hodge, B. de Courten // *Obes. Rev.* – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. e13349. DOI: 10.1111/obr.13349
2. Obesity and overweight [Электронный ресурс] // WHO. – 2021. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 02.02.2023).
3. Association between FTO gene rs9939609 and adiposity markers in Chilean children / N. Ulloa, M. Villagrán, B. Riffo, A. Gleisner, F. Petermann-Rocha, L. Mardones, A.M. Leiva, M.A. Martínez-Sanguinetti, C. Celis-Morales // *Rev. Chil. Pediatr.* – 2020. – Vol. 91, № 3. – P. 371–378. DOI: 10.32641/rchped.v91i3.1395
4. Развитие методологии анализа риска здоровью в задачах государственного управления санитарно-эпидемиологическим благополучием населения / Н.В. Зайцева, Г.Г. Онищенко, И.В. Май, П.З. Шур // *Анализ риска здоровью.* – 2022. – № 3. – С. 4–20. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.01
5. Изучение ассоциации полиморфизмов rs993609 гена FTO и rs659366 гена UCP2 с ожирением у населения Арктической зоны Российской Федерации / А.К. Батурин, Е.Ю. Сорокина, А.В. Погожева, Э.Э. Кешабянц, И.В. Кобелькова, А.О. Камбаров, Е.В. Елизарова, В.А. Тютельян // *Вопросы питания.* – 2017. – Т. 86, № 3. – С. 32–39.
6. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» / В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Н.В. Болотова, Е.А. Богова, О.В. Васюкова, Я.В. Гирш, А.В. Кияев, И.Б. Кострова [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 67–83. DOI: 10.14341/probl12802
7. Childhood obesity in European Region remains high: new WHO report presents latest country data [Электронный ресурс] // WHO. – 2022. – URL: <https://www.who.int/europe/news/item/08-11-2022-childhood-obesity-in-european-region-remains-high--new-who-report-presents-latest-country-data> (дата обращения: 07.02.2023).
8. Chermon D., Birk R. FTO Common Obesity SNPs Interact with Actionable Environmental Factors: Physical Activity, Sugar-Sweetened Beverages and Wine Consumption // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 19. – P. 4202. DOI: 10.3390/nu14194202
9. Бочарова О.В., Теплякова Е.Д. Ожирение у детей и подростков – проблема здравоохранения XXI века // *Казанский медицинский журнал.* – 2020. – Т. 101, № 3. – С. 381–388. DOI: 10.17816/KMJ2020-381
10. Ассоциация полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs4994 гена ADRB3 с избыточной массой тела и ожирением у детей в возрасте 3–11 лет, проживающих в г. Москве / Н.М. Шилина, Е.Ю. Сорокина, М.В. Гмошинская, А.И. Сафронова, И.Я. Конь // *Вопросы детской диетологии.* – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 10–17. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-3-10-17
11. Interaction effects of FTO rs9939609 polymorphism and lifestyle factors on obesity indices in early adolescence / Y. Jiang, H. Mei, Q. Lin, J. Wang, S. Liu, G. Wang, F. Jiang // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 13, № 4. – P. 352–357. DOI: 10.1016/j.orcp.2019.06.004
12. Обеспеченность витаминами детей школьного возраста с ожирением / Н.А. Бекетова, Е.В. Павловская, В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская, О.В. Кошелева, А.А. Сокольников, Т.В. Строкова // *Вопросы питания.* – 2019. – Т. 88, № 4. – С. 66–74. DOI: 10.3945/jn.115.229708
13. FTO gene polymorphisms and obesity risk in Chinese population: a meta-analysis / N.-N. Zhao, G.-P. Dong, W. Wu, J.-L. Wang, R. Ullah, J.-F. Fu // *World J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 15, № 4. – P. 382–389. DOI: 10.1007/s12519-019-00254-2

14. Оценка риска дефицита витамина D у жителей Российской Арктики в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена FTO / А.К. Батури, Е.Ю. Сорокина, Э.Э. Кешабянц, А.А. Сокольников, И.В. Кобелькова // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 57–61. DOI: 10.17116/profmed20192202157
15. Ağagündüz D., Gezmen-Karadağ M. Association of FTO common variant (rs9939609) with body fat in Turkish individuals // Lipids Health Dis. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 212. DOI: 10.1186/s12944-019-1160-y
16. FTO gene polymorphism and longitudinal changes in nutritional/obesity status in children and adolescents: Schoolchildren's health cohort study / É.M. Reuter, C.P. Reuter, J.F. de Castro Silveira, S. Carroll, J.P. Hobkirk, P.F. Todendi, A.R. de Moura Valim, E.D. de Mello // Eur. J. Pediatr. – 2021. – Vol. 180, № 11. – P. 3325–3333. DOI: 10.1007/s00431-021-04120-0
17. Канева А.М., Бойко Е.Р. Сравнительный анализ информативности маркеров ожирения – индекса массы тела (ИМТ) и индекса накопления липидов (LAP, Lipid Accumulation Product) – в оценке риска развития проатерогенных нарушений в липидном профиле крови // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 3. – С. 160–167. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.15
18. Молекулярно-генетические аспекты риска здоровью во взаимосвязи с неблагоприятными условиями окружающей среды и питанием (систематический обзор) / Т.В. Мажеева, 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.
19. Ассоциация полиморфизма rs9939609 гена FTO с развитием ожирения в популяции якутов [Электронный ресурс] / Н.И. Павлова, Х.А. Куртанов, Н.А. Соловьева, А.Т. Дьяконова, М.А. Варламова, Т.Н. Александрова, Н.П. Филиппова // Современные проблемы науки и образования: сетевое издание. – 2018. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28020> (дата обращения: 12.02.2023).
20. The effect of rs9930506 FTO gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis / S. Doaei, S.A. Mosavi Jarrahi, A. Sanjari Moghadam, M.E. Akbari, S. Javadi Kooshesh, M. Badeli, G. Azizi Tabesh, S. Abbas Torki [et al.] // Biomol. Concepts. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 237–242. DOI: 10.1515/bmc-2019-0025
21. Associations between FTO rs9939609 polymorphism, serum vitamin D, mental health, and eating behaviors in overweight adults / M. Mehrdad, M.H. Eftekhari, F. Jafari, H.A. Nikbakht, M. Gholamalizadeh // Nutr. Neurosci. – 2022. – Vol. 25, № 9. – P. 1889–1897. DOI: 10.1080/1028415X.2021.1913316
22. Relationship between rs9939609 FTO polymorphism with waist circumference and body fat is moderated by ponderal index at birth in youth / F. Quevedo Alves, C.P. Reuter, I. Neumann, P.F. Todendi, C. Brand, W. Latosinski Matos, J. Brazo-Sayavera, J.D. Pollo Renner, A.R. de Moura Valim // Am. J. Hum. Biol. – 2022. – Vol. 34, № 1. – P. e23575. DOI: 10.1002/ajhb.23575
23. Гомбоев Б.Ц. К вопросу этнокультурного взаимодействия баргутов, солонов и эвенков в баргузинской долине (XIII–XVIII вв.) // Этнография. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 70–92. DOI: 10.31250/2618-8600-2022-3(17)-70-92
24. Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Сокольников А.А. Ассоциации ожирения с обеспеченностью витамином D в зависимости от полиморфизмов rs2228570 гена VDR и rs9939609 гена FTO у жителей средней полосы и Крайнего Севера России // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 2. – С. 112–119. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-015
25. Ожирение у детей: распространенность, возможные причины и следствия / А.А. Джумагазиев, И.Я. Конь, Д.А. Безрукова, М.В. Богданьянц, Л.М. Акмаева, О.В. Усаева // Вопросы детской диетологии. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 49–56. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-3-49-56
26. Rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and metabolic syndrome susceptibility in the Chinese population: a meta-analysis / D. Wang, Z. Wu, J. Zhou, X. Zhang // Endocrine. – 2020. – Vol. 69, № 2. – P. 278–285. DOI: 10.1007/s12020-020-02280-x
27. Профилактическая медицина. Актуальные медико-экологические проблемы Сибири: коллективная монография / под общ. ред. акад. РАН М.Ф. Савченкова. – Иркутск: ИНЦХТ, 2022. – 202 с.
28. Предрасположенность к ожирению среди различных этнических групп на территории России и Монголии, обусловленная полиморфизмом гена FTO / Э.А. Бондарева, А.В. Махалин, Е.В. Попова, Г. Отгон, Л.В. Задорожная, И.А. Хомякова, Е.З. Година // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. – 2018. – № 4. – С. 43–48. DOI: 10.32521/2074-8132.2018.4.043-048

Оценка риска избыточной массы тела у детей в зависимости от полиморфизма rs9939609 гена FTO / О.Г. Богданова, И.Ю. Тармаева, Е.Ю. Сорокина, Н.В. Ефимова, И.В. Мыльникова // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 55–62. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.06



ASSESSMENT OF HEALTH RISKS CAUSED BY OVERWEIGHT IN CHILDREN DEPENDING ON THE FTO GENE rs9939609 POLYMORPHISM

O.G. Bogdanova¹, I.Yu. Tarmaeva^{2,3}, E.Yu. Sorokina², N.V. Efimova¹, I.V. Mylnikova¹

¹East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3 12a mikroraion, Angarsk, 665826, Russian Federation

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

³RUDN University, 9 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation

In this study, we aimed to estimate the association between the rs9939609 FTO (fat mass and obesity associated) polymorphism and a risk of overweight in children living in the Baikal region. We performed a case – control study that included 113 schoolchildren living in industrial centers of the Baikal region (Irkutsk, Angarsk, and Ulan-Ude). Anthropometric parameters were measured and body mass index was calculated with its values being ranked in accordance with the WHO BMI curves depending on a sex and age. Genotyping of the rs9939609 FTO polymorphism was performed by allele-specific amplification with real-time results detection. To assess likelihood of an association between the FTO gene allele and overweight and obesity, relative risk (RR) and 95 % confidence interval (CI) were calculated.

The assessment revealed the A allele of the rs9939609 FTO polymorphism to be by 1.29 times more frequent in the examined children with overweight and obesity (48.44 %) than in the children from the reference group (37.65 %). The FTO rs9939609 polymorphism was authentically associated with likelihood of elevated risks of overweight and obesity in children with the homozygous AA genotype (RR = 2.806, 95 % CI: 1.650–4.772; STD = 0.271). Our study confirms that the rs9939609 polymorphism of the FTO gene is a risk factor of overweight and obesity for children from the Baikal region who have the A allele of the homozygous AA genotype. Prevailing frequency of the TT genotype (29.2 %) as compared with the AA genotype (10.62) is likely due to influence of assimilation processes on urbanized territories in the Baikal region.

Keywords: children, FTO gene, rs9939609, polymorphism, risk, overweight, obesity, Baikal region.

References

1. Hariharan R., Odjidja E.N., Scott D., Shivappa N., Hébert J.R., Hodge A., de Courten B. The dietary inflammatory index, obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular risk factors and diseases. *Obes. Rev.*, 2022, vol. 23, no. 1, pp. e13349. DOI: 10.1111/obr.13349
2. Obesity and overweight. WHO, 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (February 2, 2023).
3. Ulloa N., Villagrán M., Riffo B., Gleisner A., Petermann-Rocha F., Mardones L., Leiva A.M., Martínez-Sanguinetti M.A., Celis-Morales C. Association between FTO gene rs9939609 and adiposity markers in Chilean children. *Rev. Chil. Pediatr.*, 2020, vol. 91, no. 3, pp. 371–378. DOI: 10.32641/rchped.v91i3.1395
4. Zaitseva N.V., Onishchenko G.G., May I.V., Shur P.Z. Development of methodology for health risk assessment within the public administration of population sanitary and epidemiological welfare. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 3, pp. 4–20. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.01.eng
5. Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., Keshabyants E.E., Kobelkova I.V., Kambarov A.O., Elizarova E.V., Tutelyan V.A. The association of rs9939609 polymorphisms of gene FTO and rs659366 polymorphisms of gene ucp2 with obesity among Arctic Russian population. *Voprosy pitaniya*, 2017, vol. 86, no. 3, pp. 32–39 (in Russian).
6. Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Bolotova N.V., Bogova E.A., Vasyukova O.V., Girs Y.V., Kiyaev A.V., Kostrova I.B. [et al.]. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problemy endokrinologii*, 2021, vol. 67, no. 5, pp. 67–83. DOI: 10.14341/probl12802 (in Russian).
7. Childhood obesity in European Region remains high: new WHO report presents latest country data. WHO, 2022. Available at: <https://www.who.int/europe/news/item/08-11-2022-childhood-obesity-in-european-region-remains-high--new-who-report-presents-latest-country-data> (February 7, 2023).

© Bogdanova O.G., Tarmaeva I.Yu., Sorokina E.Yu., Efimova N.V., Mylnikova I.V., 2023

Olga G. Bogdanova – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory for Environmental and Hygienic Research (e-mail: olga.bogdanova2001@gmail.com; tel.: +7 (3955) 58-69-10; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2358-2280>).

Inna Yu. Tarmaeva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academic Secretary; Professor of the Department of Ecology and Food Safety (e-mail: tarmaeva@mail.ru; tel.: +7 (495) 698-53-42; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7791-1222>).

Elena Yu. Sorokina – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Demography and Epidemiology of Nutrition (e-mail: sorokina@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-53-42; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6530-6233>).

Natalia V. Efimova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher at the Laboratory for Environmental and Hygienic Research (e-mail: medecolab@inbox.ru; tel.: +7 (3955) 58-69-10; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7218-2147>).

Inna V. Mylnikova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratory for Environmental and Hygienic Research (e-mail: inna.mylnikova.phd.ms@gmail.com; tel.: +7 (3955) 58-69-10; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7685-9004>).

8. Chermon D., Birk R. *FTO* Common Obesity SNPs Interact with Actionable Environmental Factors: Physical Activity, Sugar-Sweetened Beverages and Wine Consumption. *Nutrients*, 2022, vol. 14, no. 19, pp. 4202. DOI: 10.3390/nu14194202
9. Bocharova O.V., Teplyakova E.D. Children and adolescents' obesity is the 21st century health problem. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2020, vol. 101, no. 3, pp. 381–388. DOI: 10.17816/KMJ2020-381 (in Russian).
10. Shilina N.M., Sorokina E.Yu., Gmshinskaya M.V., Safronova A.I., Kon I.Ya. Association of the polymorphisms rs9939609 of the *FTO* gene and rs4994 of the *ADRB3* gene with overweight and obesity in children aged 3–11 years living in Moscow. *Voprosy detskoi dietologii*, 2019, vol. 17, no. 3, pp. 10–17. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-3-10-17 (in Russian).
11. Jiang Y., Mei H., Lin Q., Wang J., Liu S., Wang G., Jiang F. Interaction effects of *FTO* rs9939609 polymorphism and lifestyle factors on obesity indices in early adolescence. *Obes. Res. Clin. Pract.*, 2019, vol. 13, no. 4, pp. 352–357. DOI: 10.1016/j.orcp.2019.06.004
12. Beketova N.A., Pavlovskaya E.V., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., Sokolnikov A.A., Strokova T.V. Biomarkers of vitamin status in obese school children. *Voprosy pitaniya*, 2019, vol. 88, no. 4, pp. 66–74. DOI: 10.3945/jn.115.229708 (in Russian).
13. Zhao N.-N., Dong G.-P., Wu W., Wang J.-L., Ullah R., Fu J.-F. *FTO* gene polymorphisms and obesity risk in Chinese population: a meta-analysis. *World J. Pediatr.*, 2019, vol. 15, no. 4, pp. 382–389. DOI: 10.1007/s12519-019-00254-2
14. Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Keshabyants E.E., Sokolnikov A.A., Kobelkova I.V. Risk assessment for vitamin D deficiency in the inhabitants of the Russian Arctic according to *FTO* rs9939609 polymorphism. *Profilakticheskaya meditsina*, 2019, vol. 22, no. 2, pp. 57–61. DOI: 10.17116/profmed20192202157 (in Russian).
15. Ağagündüz D., Gezmen-Karadağ M. Association of *FTO* common variant (rs9939609) with body fat in Turkish individuals. *Lipids Health Dis.*, 2019, vol. 18, no. 1, pp. 212. DOI: 10.1186/s12944-019-1160-y
16. Reuter É.M., Reuter C.P., de Castro Silveira J.F., Carroll S., Hobkirk J.P., Todendi P.F., de Moura Valim A.R., de Mello E.D. *FTO* gene polymorphism and longitudinal changes in nutritional/obesity status in children and adolescents: School-children's health cohort study. *Eur. J. Pediatr.*, 2021, vol. 180, no. 11, pp. 3325–3333. DOI: 10.1007/s00431-021-04120-0
17. Kaneva A.M., Bojko E.R. Informative value of two obesity markers, body mass index (BMI) and lipid accumulation product (LAP), for assessing atherogenic risks in lipid profile: comparative analysis. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 3, pp. 160–167. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.15.eng
18. 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
19. Pavlova N.I., Kurtanov K.A., Soloveva N.A., Dyakonova A.T., Varlamova M.A., Aleksandrova T.N., Filippova N.P. Association of polymorphism rs9939609 *FTO* gene with development of obesity in the Yakut population. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2018, no. 5. Available at: <https://science-education.ru/en/article/view?id=28020> (February 12, 2023) (in Russian).
20. Doaei S., Mosavi Jarrahi S.A., Sanjari Moghadam A., Akbari M.E., Javadi Kooshesh S., Badeli M., Azizi Tabesh G., Abbas Torki S. [et al.]. The effect of rs9930506 *FTO* gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis. *Biomol. Concepts*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 237–242. DOI: 10.1515/bmc-2019-0025
21. Mehrdad M., Eftekhari M.H., Jafari F., Nikbakht H.A., Gholamalazadeh M. Associations between *FTO* rs9939609 polymorphism, serum vitamin D, mental health, and eating behaviors in overweight adults. *Nutr. Neurosci.*, 2022, vol. 25, no. 9, pp. 1889–1897. DOI: 10.1080/1028415X.2021.1913316
22. Quevedo Alves F., Reuter C.P., Neumann I., Todendi P.F., Brand C., Latosinski Matos W., Brazo-Sayavera J., Pollo Renner J.D., de Moura Valim A.R. Relationship between rs9939609 *FTO* polymorphism with waist circumference and body fat is moderated by ponderal index at birth in youth. *Am. J. Hum. Biol.*, 2022, vol. 34, no. 1, pp. e23575. DOI: 10.1002/ajhb.23575
23. Gomboev B. On the issue of ethnocultural interaction of the Barguts, the Solons and the Evenks in the Barguzin valley (13th–18th centuries). *Etnografiya*, 2022, no. 3 (17), pp. 70–92. DOI: 10.31250/2618-8600-2022-3(17)-70-92 (in Russian).
24. Pogozheva A.V., Sorokina E.Yu., Sokolnikov A.A. Associations between obesity and vitamin D availability depending on the rs2228570 polymorphism of the *VDR* gene and rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene in the midland and the extreme north of Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 2019, vol. 47, no. 2, pp. 112–119. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-015 (in Russian).
25. Dzhumagaziev A.A., Kon I.Ya., Bezrukova D.A., Bogdanyants M.V., Akmaeva L.M., Usaeva O.V. Obesity in children: prevalence, possible causes and outcomes. *Voprosy detskoi dietologii*, 2018, vol. 16, no. 3, pp. 49–56. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-3-49-56 (in Russian).
26. Wang D., Wu Z., Zhou J., Zhang X. Rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene and metabolic syndrome susceptibility in the Chinese population: a meta-analysis. *Endocrine*, 2020, vol. 69, no. 2, pp. 278–285. DOI: 10.1007/s12020-020-02280-x
27. Profilakticheskaya meditsina. Aktual'nye mediko-ekologicheskie problemy Sibiri [Preventive medicine. Current medical and environmental problems of Siberia]. In: academician of RAS M.F. Savchenkov ed. Irkutsk, Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology Publ., 2022, 202 p. (in Russian).
28. Bondareva E.A., Makhalin A.V., Popova E.V., Otgon G., Zadorozhnaya L.V., Khomiakova I.A., Godina E.Z. Obesity predisposition associated with *FTO* gene polymorphism among different ethnic groups of Russia and Mongolia. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23: Antropologiya*, 2018, no. 4, pp. 43–48. DOI: 10.32521/2074-8132.2018.4.043-048 (in Russian).

Bogdanova O.G., Tarmaeva I.Yu., Sorokina E.Yu., Efimova N.V., Mylnikova I.V. Assessment of health risks caused by overweight in children depending on the *fto* gene rs9939609 polymorphism. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 55–62. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.06.eng

Получена: 17.02.2023

Одобрена: 01.03.2023

Принята к публикации: 10.03.2023

УДК 613.2
DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.07

Читать
онлайн



Научная статья

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПОСТУПЛЕНИЯ НИКЕЛЯ С ПИЩЕВЫМИ ПРОДУКТАМИ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНА ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

А.В. Брусенцова, Д.В. Турчанинов, И.А. Сохошко, Т.А. Юнацкая

Омский государственный медицинский университет, Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

Проведена оценка поступления никеля с пищевыми продуктами у взрослого населения Омской области на основе анализа частоты потребления пищи в репрезентативной выборке (n = 421, 2020 г.).

Медиана среднесуточного поступления никеля с пищевыми продуктами составила 0,13 мг/сут (0,100; 0,179). В качестве статистической нормы поступления никеля с пищевыми продуктами у взрослого населения Западной Сибири предложена величина 0,088 – 0,196 мг/сут. Значимых различий в поступлении никеля с пищевыми продуктами у мужского и женского населения и во всех возрастных группах не установлено.

Во всех возрастных группах основной вклад в поступление никеля с пищевыми продуктами внесли: «Овощи» – 29,1 %, «Фрукты» – 16,3 %, «Напитки» – 16,9 %. Из отдельных пищевых продуктов основными источниками были: чай (20,8 %), яблоки свежие (13,9 %), шоколада, шоколадные конфеты (11,8 %), помидоры свежие (9,7 %).

Отмечена тенденция к росту поступления никеля у взрослого населения за счет групп продуктов «Овощи», «Напитки», «Мясо и мясопродукты», «Молочные продукты»; снижение поступления никеля – за счет групп продуктов «Фрукты», «Кондитерские изделия».

Установлены значимые различия в структуре поступления никеля с пищевыми продуктами у исследуемого населения Омской области и населения Центральной Европы. В Омской области значительно больший вклад вносила продукция растительного происхождения (65,0 % – Омская область, 49,0 % – Центральная Европа), при этом вклад напитков и продуктов животного происхождения был существенно меньше. Такие результаты подчеркивают необходимость проведения исследований структуры питания в региональном аспекте для выявления групп и территорий риска.

Поступление никеля с пищевыми продуктами в исследуемой популяции находилось на ориентировочно оптимальном уровне.

Ключевые слова: никель, пищевые продукты, Западная Сибирь, взрослое население, гигиена питания, фактическое питание, ультрамикроэлементы, микронутриенты.

Организм человека – сложная система, функционирование которой обеспечивается комплексом органических и неорганических соединений. Из 92 встречающихся в природе элементов 81 обнаружен в организме человека. Часть из них относится к эссенциальным или условно эссенциальным микроэлементам: железо, йод, медь, цинк, кобальт, хром, молибден, никель, ванадий, селен, марганец, мышьяк, фтор, кремний, литий и др. [1]. Их присутствие в организме человека необходимо ввиду доказанной биологической активности. Однако значительное содержание этих элементов в организме может оказывать токсическое воздействие.

Никель – химический элемент, широко распространенный в природе. В зависимости от территории и фактора окружающей среды его количество может значительно варьироваться. Так, в почвах никель может содержаться в количествах от 3–1000 мг/кг, в воде открытого океана – 0,228–0,693 мкг/л, в пресных водах – обычно менее 2 мкг/л. В связи с активной деятельностью человека с каждым годом увеличивается количество никеля, попадающего в окружающую среду.

Еще в 20-х гг. XX в. высказывалось предположение о влиянии никеля на физиологические процессы у животных и человека. Однако необходи-

© Брусенцова А.В., Турчанинов Д.В., Сохошко И.А., Юнацкая Т.А., 2023

Брусенцова Анна Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены, питания человека (e-mail: anna4855@mail.ru; тел.: 8 (3812) 65-00-95; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8796-7526>).

Турчанинов Денис Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены, питания человека (e-mail: omskgsen@yandex.ru; тел.: 8 (3812) 65-00-95; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6298-4872>).

Сохошко Игорь Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены, питания человека (e-mail: sokho-igor@yandex.ru; тел.: 8 (3812) 65-00-95; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2956-5692>).

Юнацкая Татьяна Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены, питания человека (e-mail: yunatskaya@inbox.ru; тел.: 8 (3812) 65-00-95; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1787-0550>).

мость обязательного присутствия никеля в живых организмах была доказана только после 1970 г. [1]. В настоящее время установлено, что никель необходим в организме человека: никель обнаружен в составе ряда ферментов пищеварительного тракта¹ [1–4], принимает участие в структурной организации и функционировании ДНК и РНК [1], принимает участие в гормональной регуляции организма² [1], кроветворении [5, 6], необходим для отделения плаценты или предупреждения атонических кровотечений, оказывает вазоконстрикторный эффект [7, 8].

В организм человека никель может поступать несколькими путями: через воздух, кожу и желудочно-кишечный тракт с водой и пищей. Значительное поступление никеля через воздух актуально только в производственных условиях (в непроизводственных условиях в организм человека ингаляционным путем поступает до 0,8 мкг никеля в сутки) [9, 10].

Поступление никеля через кожу (контактный путь) достаточно распространено в производственных, бытовых условиях либо при медицинском использовании никеля [10, 11].

Поступление никеля через легкие в производственных условиях приводит к развитию патологических процессов в верхних дыхательных путях (вплоть до астмы) и может стать причиной онкологических заболеваний [9, 10, 12–14].

При контакте с соединениями никеля, вдыхании воздуха, содержащего никель, поступлении никеля через желудочно-кишечный тракт у sensibilized населения часто развиваются как местные, так и общие аллергические реакции [10–19]. Аллергические реакции на никель чаще встречаются у женщин (при проведении пробы пластырем с сульфатом никеля у 11 % женщин и 2 % мужчин отмечена положительная кожная реакция на никель) [11]. В настоящее время аллергические реакции на соединения никеля чаще развиваются при профессиональном контакте с никелем, а не при контакте с никелем в обычной жизни.

В обычных условиях наиболее актуальным является пероральный путь поступления никеля с водой и пищей. При этом наибольшее количество никеля поступает с пищевыми продуктами [20]: с пищей в сутки поступает до 300 мкг никеля, с питьевой водой – до 20 мкг [1, 10, 12, 21]. Усвоение никеля в желудочно-кишечном тракте достаточно низко: по одним данным – до 10 % из пищевых продуктов [8, 22], от 3 до 40 % – по другим данным [9], менее 15 % – по третьим [10], и по четвертым – 0,7–2,5 % и до 10 % в присутствии 5%-ного крахмального физиологического раствора [11]. Абсорб-

ция никеля, поступившего с водой, по одним данным, составляет до 25 % [1], по другим – менее 15 % [9]. Всасывание никеля из желудочно-кишечного тракта зависит от ряда факторов: химической формулы соединения никеля, присутствия связывающих или хелатирующих веществ, конкурентных ингибиторов (кальций, сера, железо, цинк, селен, витамин С), окислительно-восстановительных реагентов, веществ, повышающих рН [6].

Неоднозначны по содержанию никеля и продукты питания. Например, содержание никеля в растительных пищевых продуктах выше, чем в животных. Содержание никеля в мясе морских животных выше, чем в мясе наземных [2, 8, 11, 22].

К продуктам, содержащим наибольшее количество никеля, можно отнести бобовые, орехи, салаты, чай, какао, гречиху, морковь, шоколад, соевые бобы, овсянку³ [9, 11, 20, 23]. Количество поступающего с пищей никеля зависит также и от структуры рациона. Так, по данным EFSA (Европейское управление по безопасности пищевых продуктов) наибольший вклад в дозу никеля, поступающего с пищевыми продуктами, вносит группа «Зерно и продукты на его основе» за счет большего потребления населением этой группы продуктов [11].

В зависимости от содержания никеля в факторах окружающей среды может встречаться как повышенное, так и пониженное содержание никеля в организме человека. Пониженное содержание данного микроэлемента встречается очень редко. В большей степени описаны патологические эффекты, связанные с повышенным содержанием никеля в организме человека: отмечены риски развития ишемической болезни сердца [1, 2], рассеянного склероза [7], снижение защитных свойств верхних дыхательных путей [1], развитие бельма глаза [23], перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы у новорожденных [24], развитие патологических процессов нервной системы [25], поражение почек [15]. Однако, по данным EFSA, исследования о возможной негативной роли никеля на развитие патологии репродуктивной системы, на развитие плода, заболеваний эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой систем недостаточны и требуют дальнейшего изучения, хотя результаты исследований на животных все же подтверждают отрицательное воздействие никеля [11].

Ориентировочно оптимальный уровень поступления никеля в организм человека составляет 0,1–0,2 мг/сут [8]. Верхняя граница поступления (безопасная), по данным одних авторов, – 1,0 мг/сут [22], по данным других, – 0,56 мг/сут

¹ Скальный А.В., Рудаков И.А. Биозлементы в медицине: учебное пособие. – М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. – 272 с.

² Там же.

³ Скальный А.В., Рудаков И.А. Биозлементы в медицине: учебное пособие. – М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. – 272 с.; FooDB: database [Электронный ресурс] // Canadian Institutes of Health Research. – URL: www.foodb.ca (дата обращения: 23.12.2021).

[26]. Нижний уровень поступления никеля (не вызывающий дефицит данного микроэлемента) составляет 0,04 мг/сут [22].

Референтная доза при хроническом пероральном поступлении никеля в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду»⁴ составляет 0,02 мг/кг массы тела человека в сутки. Таким образом, при среднем весе взрослого человека 70 кг безопасное поступление никеля составляет 1,4 мг/сут.

С учетом вышесказанного оценка уровней пищевого поступления никеля у различных групп населения, определение пищевых продуктов – приоритетных источников никеля в рационе, оценка уровней адекватного поступления никеля, определение групп риска по недостаточному и (или) избыточному поступлению, представляют научный и практический интерес, что определило актуальность и цель настоящего исследования.

Цель исследования – определение основных источников и оценка поступления никеля с пищевыми продуктами у взрослого населения региона Западной Сибири.

Материалы и методы. Объект исследования – взрослое население Омской области. Фактическое поступление никеля с пищевыми продуктами было оценено у 421 взрослого жителя региона (177 мужчин и 244 женщины) в возрасте от 18 до 83 лет, медиана возраста – 37 (23; 57) лет. Выбор данной группы для исследования определялся тем, что для получения репрезентативных данных использованный метод анализа фактического питания по частоте потребления пищи рекомендуется к применению лишь с возраста 14 лет. Кроме того, материалы, по-

ложенные в основу настоящего исследования, были получены в рамках работ по очередному срезу мониторинга фактического питания выборки взрослого населения (спустя 3–4 года после предыдущего), проводимого в регионе. Выборка стратифицирована по полу, возрасту, месту проживания и не отличалась от генеральной совокупности ($p > 0,05$), что обеспечило репрезентативность полученных данных. Критерии включения в исследование: проживание на территории Омской области не менее двух лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании, соответствие характеристик потенциального участника плану исследования (по полу, возрасту, территории проживания).

Городское население представляли 322 человека (73,0 %); сельское – 119 (27,0 %). В выборке также были представлены респонденты различных групп физической активности (в том числе с очень низкой физической активностью – работники преимущественно умственного труда – 26,3 %; с низкой физической активностью – 55,8 %; со средней физической активностью – 15,6 %; с высокой физической активностью – работники тяжелого физического труда – 2,3 %).

Количество респондентов по полу и возрастным группам приведено в табл. 1. Деление по возрастам представлено в соответствии с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»⁵.

Дизайн исследования: поперечное исследование. Материалы исследования собраны в 2020 г.

Пищевое поступление никеля рассчитывалось в ходе анализа материалов, полученных с использованием опросника частоты потребления пищи

Таблица 1

Характеристики группы исследования по полу и возрасту

Группы населения	Возрастная группа, лет				Все взрослое население
	18–29	30–44	45–64	65 и старше	
Абс. количество					
Оба пола	136	123	123	39	421
Мужчины	72	50	42	13	177
Женщины	64	73	81	26	244
Структура выборки, %					
Оба пола	32,3	29,2	29,2	9,3	100,0
Мужчины	17,1	11,9	10,0	3,1	42,0
Женщины	15,2	17,3	19,2	6,2	58,0

⁴ Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

⁵ МР 2.3.1.0253-21. 2.3.1. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации / утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 18 декабря 2008 г.; введ. в действие с 18 декабря 2008 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200076084> (дата обращения: 03.02.2022).

(А.Н. Мартинчик с соавт., 2002⁶ [27]), и оригинальной, официально зарегистрированной базы данных химического состава продуктов питания, употребляемых населением Омской области⁷. В основу базы положены величины содержания никеля в пищевых продуктах и в питьевой воде, которые в период с 2009 по 2014 г. были определены в аккредитованной лаборатории АНО «Центр биотической медицины» (г. Москва) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Превышений ПДК (предельно допустимой концентрации) никеля в пищевой продукции при этом отмечено не было.

Полученную информацию обрабатывали с помощью пакета Statistica-6 и возможностей MS Excel. Нормальность распределения признаков проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения количественных признаков для определения статистической значимости различий в независимых выборках применяли критерий Манна – Уитни. При сравнении количественных признаков в нескольких группах использован *H*-критерий Краскела – Уоллиса.

Различия между выборочными долями оценивали с помощью метода углового преобразования Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости *p* принимали равным 0,05. В табл. 2 приведены следующие обозначения: *M* – среднее значение, *SE* – стандартная ошибка среднего, *P*16, *P*25, *P*50, *P*75, *P*84 – соответственно 16, 25, 50 (медиана), 75, 84-й процентиля поступления никеля с продуктами питания у населения региона. Выражением вида $0,22 \pm 0,2$ % обозначались показатель и стандартная ошибка показателя.

Результаты и их обсуждение. По результатам оценки фактического питания медиана суточного поступления никеля у взрослого населения Омской области составила 0,130 мг/сут (0,100; 0,179) или 0,002 мг/кг/сут (0,001–0,0025). Установленный уровень значительно ниже уровня для населения Канады (0,22–0,41 мг/сут, 1995 г.) [22], но выше уровня поступления никеля у населения Германии (женское население – 0,090 мг/сут, мужское – 0,097 мг/сут, 1997 г.) [26] и населения Москвы (0,040–0,045 мг/сут при смешанном типе питания, 0,06–0,08 мг/сут у вегетарианцев и веганов [28]).

Необходимо отметить, что в настоящем исследовании данные о поступлении никеля с пищевыми

продуктами в целом соответствуют данным, приведенным в работе Д. Оберлиса с соавт. [8], об ориентировочно оптимальном уровне поступления никеля в организм человека (0,1–0,2 мг/сут). Однако установлено, что уровень поступления никеля существенно выше минимального необходимого уровня (0,04 мг/сут). Уровень поступления никеля ниже 0,04 мг/сут установлен у $0,22 \pm 0,2$ % выборки (один респондент). Максимальное значение среднесуточного поступления достигло 0,609 мг/сут (один респондент, $0,22 \pm 0,2$ % выборки), что выше верхней границы безопасного потребления по данным некоторых авторов (0,56–0,6 мг/сут, [26]), но ниже величины допустимого верхнего уровня потребления – 1,0 мг/сут (*UL*, *tolerable upper intake level*, [22]) и существенно ниже величины безопасного поступления никеля, рассчитанной для среднего веса взрослого человека (исходя из референтной дозы при хроническом пероральном поступлении никеля – 1,4 мг/кг/сут).

При гигиенической оценке полученных данных стоит обратиться к результатам исследования, проведенного в 2006–2009 гг.: в скрининговом биомониторинговом исследовании распространенности микроэлементозов среди населения Омской области было установлено, что медианное содержание никеля в волосах населения Омской области составило 0,25 (0,17; 0,47) мкг/г, что входило в диапазон референтных значений. При этом у 4,0 % исследуемых определено содержание никеля в волосах ниже референтных значений, и у 4,5 % исследуемых – выше референтных значений [29].

Можно констатировать, что полученные нами данные соответствуют приведенным результатам оценок обеспеченности никелем населения Западной Сибири в современных условиях и позволяют оценить вероятность формирования недостаточной обеспеченности никелем как низкую. Аналогичный вывод можно сделать и о вероятности развития патологических состояний, связанных с избыточным поступлением никеля с пищевыми продуктами.

Предлагаемая статистическая норма поступления никеля с пищевыми продуктами взрослым населением Западной Сибири составляет 0,088–0,196 мг/сут (интервал между 16-м и 84-м процентилем). Статистическая норма – это такой уровень показателя, который соответствует средним качественно-количественным

⁶ Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. Питание человека (Основы нутрициологии): учебное пособие. – М.: Всероссийский учебно-научно-методический центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию, 2002. – 576 с.

⁷ Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2014621096 Российская Федерация. Региональные таблицы химического состава продуктов питания, используемых населением Омской области: опубл. 05.08.2014 / Д.В. Турчанинов и др.; заявитель ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022620072 Российская Федерация. Содержание рубидия и никеля в пищевых продуктах и рационе населения Омской области: № 2021623305: заявл. 24.12.2021: опубл. 12.01.2022 / Д. В. Турчанинов, А. В. Брусенцова, Е. А. Вильмс, Н. Г. Ширлина; заявитель ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Таблица 2

Поступление никеля с пищевыми продуктами у взрослого населения Омской области, 2020 г. (мг/сут)

Группа населения	Количественная оценка пищевого поступления никеля, мг в сутки								p^*
	n	M	SE	P16	P25	P50	P75	P84	
18–29 лет									
Оба пола	136	0,148	0,006	0,091	0,108	0,132	0,182	0,203	0,38
Мужчины	72	0,156	0,010	0,097	0,108	0,134	0,193	0,209	
Женщины	64	0,139	0,006	0,091	0,107	0,130	0,165	0,186	
30–44 года									
Оба пола	123	0,140	0,006	0,087	0,097	0,123	0,161	0,196	0,8
Мужчины	50	0,144	0,011	0,084	0,095	0,123	0,181	0,199	
Женщины	73	0,138	0,007	0,088	0,100	0,123	0,155	0,187	
45–64 года									
Оба пола	123	0,146	0,007	0,080	0,103	0,135	0,178	0,195	0,78
Мужчины	42	0,142	0,010	0,087	0,098	0,133	0,176	0,196	
Женщины	81	0,148	0,008	0,079	0,105	0,135	0,177	0,193	
65 лет и старше									
Оба пола	39	0,143	0,008	0,092	0,106	0,135	0,192	0,182	0,21
Мужчины	13	0,165	0,013	0,119	0,128	0,146	0,196	0,220	
Женщины	26	0,131	0,010	0,082	0,106	0,112	0,173	0,192	
Все взрослое население									
Оба пола	421	0,145	0,003	0,088	0,100	0,130	0,179	0,196	0,23
Мужчины	177	0,150	0,006	0,091	0,102	0,133	0,190	0,204	
Женщины	244	0,141	0,004	0,088	0,100	0,128	0,171	0,192	

Примечание: * – статистическая значимость различий по полу внутри возрастной группы, U -критерий Манна – Уитни.

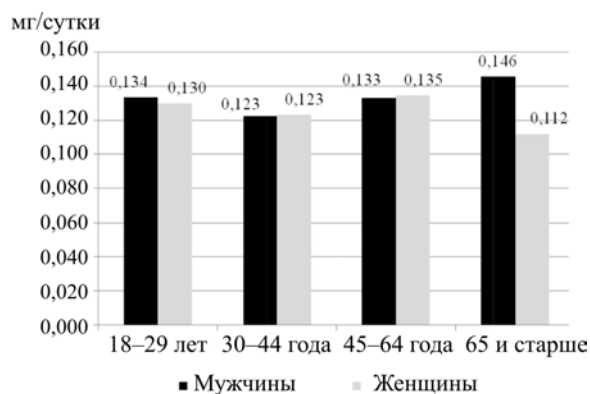


Рис. 1. Поступление никеля с пищевыми продуктами в различных возрастных группах у мужчин и женщин (Омская область, 2020 г., мг/сут)

показателям, полученным при обследовании представительной группы популяции людей того же возраста, пола, культуры и т.д. Эта величина может использоваться при индивидуальной качественной оценке поступления никеля с пищевыми продуктами.

Данные о поступлении никеля с пищевыми продуктами по возрастным группам 18–29, 30–44, 45–64 года, 65 лет и старше приведены в табл. 2.

Хотя значимых различий в поступлении никеля среди мужского и женского населения, населения различных возрастных групп не определено ($p = 0,422$; H -критерий = 2,7), отмечена тенденция к более высокому поступлению никеля у мужчин в возрасте 65 лет и старше. Данная тенденция обусловлена тем, что мужчины в сравнении с женским

населением этой возрастной группы больше потребляют свежих томатов (потребление в 2,9 раза больше, чем у женщин), яблок, животной печени, говядины (потребление в 3–4 раза больше, чем у женщин) (рис. 1).

Представляет научный и практический интерес оценка вклада различных групп пищевых продуктов в поступление изучаемого микроэлемента в организм.

Основной вклад в поступление никеля с пищевыми продуктами внесли следующие группы продуктов: «Овощи» – 0,028 (0,017; 0,048) мг/сут (29,1 %), «Фрукты» – 0,015 (0,007; 0,033) мг/сут (16,2 %), «Напитки» – 0,016 (0,012; 0,028) мг/сут (16,8 %) (табл. 3).

Основными источниками никеля среди отдельных пищевых продуктов были: чай (20,8 %), свежие яблоки (13,9 %), шоколад, шоколадные конфеты (11,8 %), свежие помидоры (9,7 %) (табл. 4). Значимый вклад в поступление никеля в организм человека за счет свежих яблок, помидоров и чая обусловлен высоким уровнем потребления населением указанных пищевых продуктов, а шоколада и шоколадных конфет – высоким уровнем содержания (но не превышающим значения референтных концентраций) никеля в них.

Основной вклад в поступление никеля с пищевыми продуктами на территории Омской области внесли: продукция растительного происхождения – 65,0 %; напитки (чай, кофе, алкогольные напитки) – 22,2 %; продукты животного происхождения – 12,8 %. Эти данные существенно отличаются от

Таблица 3

Поступление никеля с основными группами пищевых продуктов
(взрослое население Омской области, 2020 г., мг/сут)

№ п/п	Группа продуктов	Медиана поступления (P25, P75)	Вклад основных групп продуктов, %
1	Хлебобулочные изделия	0,004 (0,002; 0,008)	4,5
2	Каша, макароны	0,005 (0,002; 0,009)	5,4
3	Овощи	0,028 (0,017; 0,048)	29,1
4	Фрукты	0,016 (0,007; 0,032)	16,2
5	Кондитерские изделия	0,009 (0,002; 0,030)	9,5
6	Масла, жиры	0,0007 (0,00036; 0,001)	0,7
7	Мясо и мясопродукты	0,009 (0,005; 0,018)	9,5
8	Рыба и морепродукты	0,0006 (0,0002; 0,001)	0,6
9	Молоко и молочные продукты	0,008 (0,003; 0,013)	7,7
10	Напитки	0,017 (0,012; 0,029)	16,8
	Всего	0,130 (0,100; 0,179)	100,0

Таблица 4

Вклад отдельных пищевых продуктов в суммарное поступление никеля в организм человека с группами пищевых продуктов 2020 г., %

№ п/п	Пищевой продукт	Вклад продуктов, %
1	Чай	20,8
2	Яблоки свежие	13,9
3	Шоколад, конфеты шоколадные	11,8
4	Помидоры свежие	9,7
5	Борщи, щи, овощные супы	4,3
6	Крупы (каши без молока, гарнир)	3,2
7	Молоко	2,6
8	Говядина в любом виде	2,2
9	Бобовые в любом виде (фасоль, горох, соя)	2,0
10	Другие	29,5
	Всего	100,0

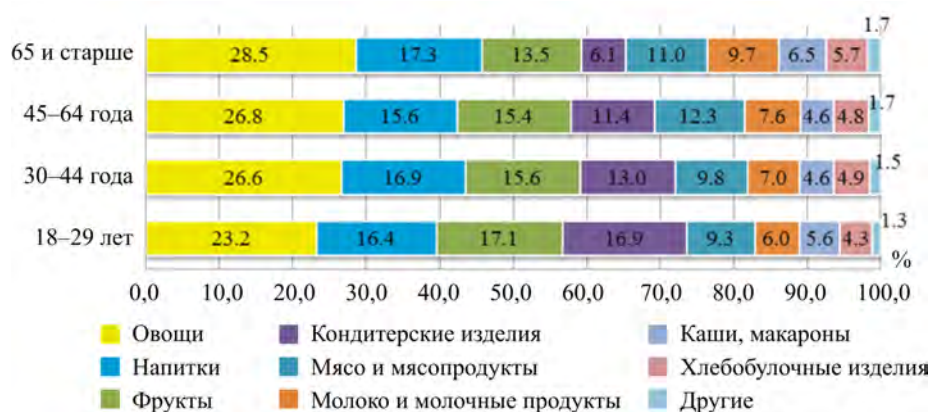


Рис. 2. Вклад основных групп продуктов в поступление с рационом питания взрослого населения Омской области никеля в 2020 г. в различных возрастных группах, %

результатов изучения питания населения Германии (пища растительного происхождения – 49,0 %, напитки – 27 %, пища животного происхождения – 24 % [26], $p < 0,05$).

Отмечена тенденция к росту поступления никеля с возрастом за счет групп продуктов «Овощи» (с 23,2 до 28,5 %), «Напитки», «Мясо и мясопродукты», «Молочные продукты» (рис. 2).

При этом в старших возрастах снижался вклад фруктов (с 17,1 до 13,5 %) и кондитерских изделий (с 16,9 до 6,1 %) в суточное поступление никеля, однако статистически значимых различий не установлено ($p = 0,288$).

Данные тенденции, очевидно, определялись различной структурой фактического питания в возрастных группах.

Выводы. Установлены величины среднесуточного поступления никеля у населения Омской области, медиана составила 0,13 (0,100; 0,179) мг/сут. Предложена статистическая норма пищевого поступления никеля у взрослого населения Западной Сибири (0,088–0,196 мг/сут).

Значимых различий в уровнях поступления никеля с пищевыми продуктами у мужского и женского населения не отмечено. Также нет существенных различий этого показателя в различных возрастных группах.

Основной вклад в поступление никеля с пищевыми продуктами внесли следующие группы продуктов: «Овощи» – 29,1 %, «Фрукты» – 16,3 %, «Напитки» – 16,9 %. Основными источниками никеля среди пищевых продуктов у населения Омской области были: чай (20,8 %), свежие яблоки (13,9 %), шоколад, шоколадные конфеты (11,8 %), свежие помидоры (9,7 %). Значимый вклад в поступление никеля с пищевыми продуктами в организм человека в основном был обусловлен высоким уровнем потребления указанных пищевых продуктов, а не высокими концентрациями никеля в них.

Установлены значимые различия в структуре поступления никеля с пищевыми продуктами у населения региона Западной Сибири и населения Германии, определяющиеся различиями структуры рациона, что подчеркивает необходимость проведения исследований структуры питания в региональном аспекте для выявления групп и территорий риска.

Эта информация необходима для повышения диагностической эффективности системы надзора за питанием населения [36, 37].

Поступление никеля с пищевыми продуктами у исследуемого населения Омской области находилось на ориентировочно оптимальном уровне. Превышение верхней границы безопасного поступления отмечено у $0,22 \pm 0,2$ % респондентов, в связи с чем вероятность развития патологических процессов, связанных с недостаточным или избыточным алиментарным поступлением никеля, может быть оценена как низкая. Этот вывод также подтверждается результатами ранее проведенных оценок обеспеченности никелем населения Западной Сибири.

Таким образом, в исследовании получена новая для гигиенической науки информация об уровнях пищевого поступления никеля у различных возрастно-половых групп населения Западной Сибири в современных условиях; идентифицированы пищевые продукты – приоритетные источники никеля в рационе.

Финансирование. Анализ материалов исследования и подготовка рукописи статьи осуществлены в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 056-00031-21, проект «Разработка риск-ориентированных технологий многоуровневой профилактики алиментарно-зависимых социально-значимых болезней».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Микроэлементозы человека: монография / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 300 с.
2. Москалев Ю.И. Минеральный обмен: монография. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.
3. Boer J.L., Mulrooney S.B., Hausinger R.P. Nickel-dependent metalloenzymes // Arch. Biochem. Biophys. – 2014. – Vol. 544. – P. 142–152. DOI: 10.1016/j.abb.2013.09.002
4. Ragsdale S.W. Nickel-based Enzyme Systems // J. Biol. Chem. – 2009. – Vol. 284, № 28. – P. 18571–18575. DOI: 10.1074/jbc.R900020200
5. Содержание кобальта, никеля и свинца в системе мать – плацента – плод у детей с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы / И.В. Тарасова, Л.А. Турова, С.Н. Касян, А.А. Романовская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 195, № 24. – С. 82–87.
6. Гальченко А.В., Шерстнева А.А. Условно-эссенциальные ультрамикроэлементы в питании вегетарианцев и веганов: никель, литий, ванадий, германий // Микроэлементы в медицине. – 2021. – Т. 22, № 2. – С. 3–16. DOI: 10.19112/2413-6174-2021-22-2-3-16
7. Белоусов М.И., Шоломов И.И., Елисеев Ю.Ю. Антропогенное загрязнение городской среды кадмием и никелем и его возможное влияние на развитие рассеянного склероза // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5–2. – С. 764–768.
8. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных: монография. – СПб.: Наука, 2008. – 544 с.
9. Toxicological profile for nickel [Электронный ресурс]. – Atlanta, Georgia: U.S. Department of health and human services, 2005. – URL: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf> (дата обращения: 23.12.2021).
10. Air quality guidelines for Europe, 2nd edition (WHO regional publications. European series; No. 91) [Электронный ресурс] // World Health Organization. – URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0014/123080/AQG2ndEd_6_10Nickel.pdf (дата обращения: 23.12.2021).
11. Update of the risk assessment of nickel in food and drinking water / EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), D. Schrenk, M. Bignami, L. Bodin, J.K. Chipman, J. Del Mazo, B. Grasl-Kraupp, C. Hogstrand [et al.] // EFSA Journal. – 2020. – Vol. 18, № 11. – P. e06268. DOI: 10.2903/j.efsa.2020.6268
12. Barceloux D.G. Nickel // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 1999. – Vol. 37, № 2. – P. 239–258. DOI: 10.1081/clt-100102423

13. Occupational toxicology of nickel and nickel compounds / J. Zhao, X. Shi, V. Castranova, M. Ding // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. – 2009. – Vol. 28, № 3. – P. 177–208. DOI: 10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.v28.i3.10
14. Angerer J. Nickel (readily soluble nickel compounds, e.g. nickel acetate and similar soluble salts, nickel chloride, nickel hydroxide, nickel sulfate) [BAT Value Documentation, 2010] [Электронный ресурс] // The MAK-Collection for Occupational Health and Safety: Annual Thresholds and Classifications for the Workplace. – 2010. – 185 p. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.bb744002vere0005> (дата обращения: 25.11.2021).
15. Nickel Allergic Contact Dermatitis: Identification, Treatment, and Preventio / N.B. Silverberg, J.L. Pelletier, S.E. Jacob, L.C. Schneider // Pediatrics. – 2020. – Vol. 145, № 5. – P. e20200628. DOI: 10.1542/peds.2020-0628
16. Influence of dietary factors, age and nickel contact dermatitis on nickel excretion / U. Darsow, M. Fedorov, U. Schwegler, D. Twardella, K.H. Schaller, R. Habernegg, H. Fromme, J. Ring, H. Behrendt // Contact Dermatitis. – 2012. – Vol. 67, № 6. – P. 351–358. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2012.02153.x
17. Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study / C.S. Jensen, T. Menné, S. Lisby, J. Kristiansen, N.K. Veien // Contact Dermatitis. – 2003. – Vol. 49, № 3. – P. 124–132. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2003.00157.x
18. Does airborne nickel exposure induce nickel sensitization? / E. Mann, U. Ranft, G. Eberwein, D. Gladtko, D. Sugiri, H. Behrendt, J. Ring, T. Schäfer [et al.] // Contact Dermatitis. – 2010. – Vol. 62, № 6. – P. 355–362. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2010.01725.x
19. Jensen C.S., Menné T., Johansen J.D. Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified meta-analysis // Contact Dermatitis. – 2006. – Vol. 54, № 2. – P. 79–86. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2006.00773.x
20. Grandjean P. Human exposure to nickel // IARC Sci. Publ. – 1984. – № 53. – P. 469–485.
21. Bennett B.G. Exposure of man to environmental nickel—an exposure commitment assessment // Science of The Total Environment. – 1982. – Vol. 22, № 3. – P. 203–212. DOI: 10.1016/0048-9697(82)90065-1
22. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. – Washington (DC): National Academies Press, 2001. – 773 p. DOI: 10.17226/10026
23. Nickel in foods sampled on the Belgian market: identification of potential contamination sources / M. Babaahmadi-fooladi, L. Jacxsens, B. De Meulenaer, G. Du Laing // Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess. – 2020. – Vol. 37, № 4. – P. 607–621. DOI: 10.1080/19440049.2020.1714751
24. Войнар А.О. Значение микроэлементов в организме человека и животных. – М.: Знание, 1963. – 560 с.
25. Molecular mechanisms of nickel induced neurotoxicity and chemoprevention / X. Song, S.S. Fiati Kenston, L. Kong, J. Zhao // Toxicology. – 2017. – Vol. 392. – P. 47–54. DOI: 10.1016/j.tox.2017.10.006
26. Анке М., Мюллер Р., Шефер У. Потребление, совокупное усвоение, баланс микроэлементов и риск его нарушения у взрослых людей на смешанной диете и вегетарианцев, потребляющих в пищу молоко и яйца // Микроэлементы в медицине. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 1–14.
27. Изучение фактического питания с помощью анализа частоты потребления пищи: создание вопросника и оценка достоверности метода / А.Н. Мартинчик, А.К. Батулин, В.С. Баева, Е.В. Пескова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 1998. – № 5. – С. 14–19.
28. Сидорова Е.И., Гальченко А.В. Никель: потребление и содержание в крови среди групп с различным пищевым поведением // Микроэлементы в медицине. – 2021. – № S1. – С. 60–62. DOI: 10.19112/2413-6174-2021-S1-30
29. Сравнительный анализ микроэлементного состава волос городских жителей Западной Сибири / Е.А. Вильмс, Н.В. Гогодзе, Д.В. Турчанинов, Т.Я. Корчина // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 7. – С. 99–103.
30. Турчанинов Д.В., Вильмс Е.А., Боярская Л.А. Концепция разработки системы управления патологией, связанной с нерациональным питанием, и направления ее внедрения // Информатика и системы управления. – 2009. – Т. 22, № 4. – С. 152–154.
31. Надзор за питанием населения Российской Федерации: современное состояние и перспективы развития / Е.А. Вильмс, Д.В. Турчанинов, Н.В. Гогодзе, И.А. Сохошко // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7–1. – С. 31–35.

Гигиеническая оценка безопасности поступления никеля с пищевыми продуктами у взрослого населения региона Западной Сибири / А.В. Брусенцова, Д.В. Турчанинов, И.А. Сохошко, Т.А. Юнацкая // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 63–72. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.07

UDC 613.2

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.07.eng

Read
online

Research article

HYGIENIC ASSESSMENT TO IDENTIFY ABSENCE OF HARM TO ADULTS IN A WESTERN SIBERIA REGION WHEN NICKEL IS INTRODUCED WITH FOODS

A.V. Brusentsova, D.V. Turchaninov, I.A. Sokhoshko, T.A. Yunatskaya

Omsk State Medical University, 12 Lenina Str., Omsk, 644099, Russian Federation

In this study, nickel intake with foods was estimated in adults living in the Omsk region. The estimation was based on analyzing how frequently variable foods were consumed by a representative sample (n = 421, 2020).

The median of average daily nickel intake with foods equaled 0.13 mg/day (0.100; 0.179). The level between 0.088 and 0.196 mg/day was suggested as a statistical standard of nickel intake with foods for adults living in Western Siberia. We did not establish any significant differences in nickel intake with foods between men and women and between all the age groups.

In all the analyzed age groups, a major contribution to nickel intake with foods was made by vegetables (29.1 %), fruits (16.3 %), and drinks (16.9 %). As for specific food products, we identified several major sources of the metal including tea (20.8 %), fresh apples (13.9 %), chocolate bars and chocolate sweets (11.8 %), and fresh tomatoes (9.7 %).

We established significant differences in the structure of nickel intake with foods among the analyzed population in the Omsk region and people living in the central Europe. In the Omsk region, a much greater contribution was made by plant-based foods (65.0 % in the Omsk region and 49.0 % in the central Europe) and contributions made by drinks and animal-based foods were substantially lower. These results highlight the necessity to investigate specific regional diets to identify risk groups and territories with elevated health risks.

Nickel intake with foods was considered tentative optimal for the analyzed population.

Keywords: nickel, foods, Western Siberia, adults, nutritional hygiene, actual diet, ultratrace elements, micronutrients.

References

1. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. Mikroelementy cheloveka: monografiya [Improper microelement status in humans]. Moscow, Meditsina Publ., 1991, 300 p. (in Russian).
2. Moskalev U.I. Mineralnyi obmen: monografiya [Mineral exchange]. Moscow, Meditsina Publ., 1985, 288 p. (in Russian).
3. Boer J.L., Mulrooney S.B., Hausinger R.P. Nickel-dependent metalloenzymes. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2014, vol. 544, pp. 142–152. DOI: 10.1016/j.abb.2013.09.002
4. Ragsdale S.W. Nickel-based Enzyme Systems. *J. Biol. Chem.*, 2009, vol. 284, no. 28, pp. 18571–18575. DOI: 10.1074/jbc.R900020200
5. Tarasova I.V., Turova L.A., Kasian S.N., Romanovskaya A.A. Soderzhanie kobalt'a, nikelya i svintsa v sisteme mat' – platsenta – plod u detei s perinatal'nym gipoksicheskim porazheniem tsentral'noi nervnoi sistemy [The content of cobalt, nickel and lead in the mother-placenta-fetus system in children with perinatal hypoxic lesions of the central nervous system]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*, 2014, vol. 195, no. 24, pp. 82–87 (in Russian).
6. Galchenko A.V., Sherstneva A.A. Conditionally essential ultra trace elements in nutrition of vegetarians and vegans. Nickel, lithium, vanadium, germanium. *Mikroelementy v meditsine*, 2021, vol. 22, no. 2, pp. 3–16. DOI: 10.19112/2413-6174-2021-22-2-3-16 (in Russian).
7. Belousov M.I., Sholomov I.I., Eliseev Iu.Iu. Anthropogenous pollution of the urban environment by cadmium and nickel and its possible influence on the development of multiple sclerosis. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*, 2014, vol. 16, no. 5–2, pp. 764–768 (in Russian).
8. Oberlis D., Kharland B., Skal'nyi A. Biologicheskaya rol' makro- i mikroelementov u cheloveka i zhivotnykh: monografiya [Anthropogenic pollution of the urban environment with cadmium and nickel and its possible impact on the development of multiple sclerosis: monograph]. St. Petersburg, Nauka Publ., 2008, 544 p. (in Russian).

© Brusentsova A.V., Turchaninov D.V., Sokhoshko I.A., Yunatskaya T.A., 2023

Anna V. Brusentsova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hygiene and Human Nutrition (e-mail: anna4855@mail.ru; tel.: +7 (3812) 65-00-95; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8796-7526>).

Denis V. Turchaninov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hygiene and Human Nutrition (e-mail: omskgsen@yandex.ru; tel.: +7 (3812) 65-00-95; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6298-4872>).

Igor A. Sokhoshko – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Hygiene and Human Nutrition (e-mail: sokho-igor@yandex.ru; tel.: +7 (3812) 65-00-95; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2956-5692>).

Tatyana A. Yunatskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hygiene and Human Nutrition (e-mail: yunatskaya@inbox.ru; tel.: +7 (3812) 65-00-95; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1787-0550>).

9. Toxicological profile for nickel. Atlanta, Georgia, U.S. Department of health and human services, 2005. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf> (December 23, 2021).
10. Air quality guidelines for Europe, 2nd edition (WHO regional publications. European series; No. 91). WHO. Available at: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0014/123080/AQG2ndEd_6_10Nickel.pdf (December 23, 2021).
11. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Schrenk D., Bignami M., Bodin L., Chipman J.K., Del Mazo J., Grasl-Kraupp B., Hogstrand C. [et al.]. Update of the risk assessment of nickel in food and drinking water. *EFSA J.*, 2020, vol. 18, no. 11, pp. e06268. DOI: 10.2903/j.efsa.2020.6268
12. Barceloux D.G. Nickel. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1999, vol. 37, no. 2, pp. 239–258. DOI: 10.1081/clt-100102423
13. Zhao J., Shi X., Castranova V., Ding M. Occupational toxicology of nickel and nickel compounds. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 2009, vol. 28, no. 3, pp. 177–208. DOI: 10.1615/jenvironpatholtoxiconcol.v28.i3.10
14. Angerer J. Nickel (readily soluble nickel compounds, e.g. nickel acetate and similar soluble salts, nickel chloride, nickel hydroxide, nickel sulfate) [BAT Value Documentation, 2010]. *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety: Annual Thresholds and Classifications for the Workplace*, 2010, 185 p. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.bb744002vere0005> (November 25, 2022).
15. Silverberg N.B., Pelletier J.L., Jacob S.E., Schneider L.C. Nickel Allergic Contact Dermatitis: Identification, Treatment, and Prevention. *Pediatrics*, 2020, vol. 145, no. 5, pp. e20200628. DOI: 10.1542/peds.2020-0628
16. Darsow U., Fedorov M., Schwegler U., Twardella D., Schaller K.H., Habernegg R., Fromme H., Ring J., Behrendt H. Influence of dietary factors, age and nickel contact dermatitis on nickel excretion. *Contact Dermatitis*, 2012, vol. 67, no. 6, pp. 351–358. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2012.02153.x
17. Jensen C.S., Menné T., Lisby S., Kristiansen J., Veien N.K. Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study. *Contact Dermatitis*, 2003, vol. 49, no. 3, pp. 124–132. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2003.00157.x
18. Mann E., Ranft U., Eberwein G., Glatke D., Sugiri D., Behrendt H., Ring J., Schäfer T. [et al.]. Does airborne nickel exposure induce nickel sensitization? *Contact Dermatitis*, 2010, vol. 62, no. 6, pp. 355–362. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2010.01725.x
19. Jensen C.S., Menné T., Johansen J.D. Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: a review with a modified meta-analysis. *Contact Dermatitis*, 2006, vol. 54, no. 2, pp. 79–86. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2006.00773.x
20. Grandjean P. Human exposure to nickel. *IARC Sci. Publ.*, 1984, no. 53, pp. 469–485.
21. Bennett B.G. Exposure of man to environmental nickel – an exposure commitment assessment. *Sci. Total Environ.*, 1982, vol. 22, no. 3, pp. 203–212. DOI: 10.1016/0048-9697(82)90065-1
22. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC, National Academies Press, 2001, 773 p. DOI: 10.17226/10026
23. Babaahmadifooladi M., Jaxsens L., De Meulenaer B., Du Laing G. Nickel in foods sampled on the Belgian market: identification of potential contamination sources. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.*, 2020, vol. 37, no. 4, pp. 607–621. DOI: 10.1080/19440049.2020.1714751
24. Voinar A.O. Znachenie mikroelementov v organizme cheloveka i zhivotnykh [The importance of trace elements in the human and animal body]. Moscow, Znanie Publ., 1963, 560 p. (in Russian).
25. Song X., Fiati Kenston S.S., Kong L., Zhao J. Molecular mechanisms of nickel induced neurotoxicity and chemoprevention. *Toxicology*, 2017, vol. 392, pp. 47–54. DOI: 10.1016/j.tox.2017.10.006
26. Anke M., Myuller R., Shefer U. Potreblenie, sovokupnoe usvoenie, balans mikroelementov i risk ego narusheniya u vzroslykh lyudei na smeshannoi diete i vegetariantsev, potrebyayushchikh v pishchu moloko i yaitsa [Intake, cumulative absorption, micronutrient balance and risk of imbalance in adults on mixed diets and vegetarians on milk and eggs]. *Mikroelementy v meditsine*, 2005, vol. 6, no. 2, pp. 1–14 (in Russian).
27. Martinchik A.N., Baturin A.K., Baeva B.C., Peskova E.V. Izuchenie fakticheskogo pitaniya s pomoshch'yu analiza chastoty potrebleniya pishchi: sozdanie voprosnika i otsenka dostovernosti metoda [Examining actual nutrition by eating frequency analysis: creating a questionnaire and evaluating the validity of the method]. *Profilaktika zabolevaniy i ukrepleniye zdorov'ya*, 1998, no. 5, pp. 14–19 (in Russian).
28. Sidorova E.I., Galchenko A.V. Nickel: consumption and serum concentrations in groups with different nutritional behavior. *Mikroelementy v meditsine*, 2021, no. S1, pp. 60–62. DOI: 10.19112/2413-6174-2021-S1-30 (in Russian).
29. Vilms E.A., Gogadze N.V., Turchaninov D.V., Korchina T.Ya. Comparative analysis of trace element composition of hair in urban residents of Western Siberia. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 7, pp. 99–103 (in Russian).
30. Turchaninov D.V., Vilms E.A., Boyarskaya L.A. Kontseptsiya razrabotki sistemy upravleniya patologiei, svyazanoi s neratsional'nym pitaniem, i napravleniya ee vnedreniya [The concept of developing a system for managing pathology associated with malnutrition and directions for its implementation]. *Informatika i sistemy upravleniya*, 2009, vol. 22, no. 4, pp. 152–154 (in Russian).
31. Vilms E.A., Turchaninov D.V., Gogadze N.V., Sokhoshko I.A. Nutrition surveillance in the Russian Federation: the current state and prospects of development. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2013, no. 7–1, pp. 31–35 (in Russian).

Brusentsova A.V., Turchaninov D.V., Sokhoshko I.A., Yunatskaya T.A. Hygienic assessment to identify absence of harm to adults in a Western Siberia region when nickel is introduced with foods. Health Risk Analysis, 2023, no. 1, pp. 63–72. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.07.eng

Получена: 15.07.2022

Одобрена: 09.02.2023

Принята к публикации: 10.03.2023



Научная статья

РАБОЧЕЕ МЕСТО КРАНОВЩИКА В ИНДОНЕЗИИ С УЧЕТОМ УТОМЛЕНИЯ И ПСИХИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

И. Пративи, С. Октавиара

Университет Мухаммадии в Суракарте, Индонезия, 57102, г. Суракарта, Дж. Л.А. Яни

Компания *Teluk Lamong (TL)* в Индонезии – это организация, управляющая многоцелевым терминалом, предоставляющим разнообразные услуги погрузки и разгрузки контейнеров и сухих насыпных грузов. На терминале применяется комплексное крановое оборудование, в котором впервые в Индонезии задействованы полуавтоматические устройства и инфраструктура. Трудовая деятельность крановщиков связана с риском получения травм, поскольку работники вынуждены трудиться на высоте и их труд связан с необходимостью поддерживать высокую концентрацию внимания.

Установлен уровень утомления и психических нагрузок на рабочих местах крановщиков, проведен анализ и оценка условий труда. Результаты обследования легли в основу предложений по улучшению рабочего места крановщика крана для погрузки и разгрузки кораблей (контейнеры и насыпные грузы) типа STS и GSU.

Данные были получены путем анкетирования 56 крановщиков, управляющих кранами типа STS и GSU, трудящихся посменно в четыре смены, каждая продолжительностью 6 ч. Использовали опросник по сбору общей идентификационной информации, а также опросники SOFI и NASA TLX. Данные были обработаны для получения балльной оценки уровней утомления и психических нагрузок. Статистический анализ включал в себя корреляционный анализ и регрессионный анализ двух переменных в оценке нагрузок крановщиков, работающих на кранах типа STS и GSU. Предложены рекомендации по внесению изменений в рабочие процессы и период отдыха для снижения утомляемости и психических нагрузок крановщиков.

Согласно результатам опросника SOFI, степень утомления крановщиков находилась на среднем уровне, а вот психические нагрузки были высокими. Корреляционный тест не установил взаимосвязи между утомлением и психическими нагрузками на рабочем месте крановщика крана STS.

Показано, что утомляемость можно преодолеть с помощью адекватного отдыха, полноценного и богатого нутриентами рациона и соответствующих физических упражнений. Рациональное распределение рабочих смен, общение и обучение, направленное на осознание важности умения определять уровень утомления, могут сократить высокие психические нагрузки. Результаты исследования способны помочь предотвратить или снизить повышенную утомляемость и психические нагрузки, которые могут привести к несчастным случаям на производстве.

Ключевые слова: метод SOFI, метод NASA-TLX, крановщик, терминал *Teluk Lamong*, риск получения травм, утомление, психические нагрузки, статистический анализ, Индонезия.

Как показывают данные по занятости, предоставленные Управлением по социальной защите (BPJS), в Индонезии число производственных травм выросло со 114 тысяч в 2019 г. до 177 тысяч в 2020 г. [1]. Более чем 65 % работников в Индонезии обращаются в поликлиники компаний с жалобами на утомление. Это сложное явление возникает вследствие раннего подъема, длительности рабочего дня, экстремальных рабочих нагрузок, ухудшения состояния здоровья, высокого уровня ответственности на рабочем месте и стиля жизни как на работе, так и в свободное время [2].

Монотонные повторяющиеся задачи могут усиливать утомление на рабочем месте – критическое или хроническое. Утомление можно определить как

ощущение сильной усталости или сонливости вследствие недостатка сна, продолжительного периода умственного или физического труда, а также продолжительного стресса или тревожности [2, 3]. В целом утомление проявляется как усталость, вегетативная дистония и пониженная эффективность труда. Это может привести к ряду заболеваний, таких как синдром хронической усталости, психоз, депрессия, заболевания, связанные со стрессом, аутоиммунные заболевания и т.п. [4]. Утомление, связанное с условиями труда, имеет огромную важность не только для оценки здоровья работающих, но и для вопросов безопасности, связанных с травмами и смертями на рабочем месте, которые можно предотвратить [5].

© Пративи И., Октавиара С., 2023

Пративи Инда – доктор промышленной инженерии, доцент факультета инженерии (e-mail: indah.pratiwi@ums.ac.id; тел.: +62 813 9349-8843; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6412-3304>).

Октавиара Сэндыя – научный сотрудник Исследовательского центра логистики и промышленной оптимизации (email: senjaoktaviara15@gmail.com; тел.: +62 896 9011-2775).

Помимо этого, утомление состоит из острых и хронических симптомов, имеет объективные и субъективные свойства, соответствующие ситуативным и индивидуальным характеристикам. Следовательно, полноценная оценка составных компонентов утомления представляет собой сложную задачу [6].

Утомление характеризуется многомерными аспектами, связанными с физическим, психическим и функциональным здоровьем. Все эти компоненты взаимодействуют между собой [6]. Утомление приводит к смене стратегии использования ресурсов в некоторых процессах, таких как первоначальный уровень умственной обработки информации или физическая активность, которые либо поддерживаются на должном уровне, либо снижаются [3].

Многомерная психическая нагрузка и субъективное восприятие являются теми фундаментальными основами, которые обуславливают различия в рабочих задачах и характеристиках рабочего места крановщика. Факторы внешней среды, спешка, другие субъективные аспекты влияют на восприятие стресса или утомление¹.

Для лучшего понимания всех этих разнообразных аспектов многомерная концепция психической нагрузки должна соответствовать как объективным, так и субъективным критериям, быть опосредована требованиями рабочих задач, внешней поддержкой и опытом [7]. Существуют три аспекта утомления: физиологическое утомление (снижение физических способностей), объективное утомление (снижение рабочего потенциала) и субъективное утомление (ощущение усталости) [8]. Структура, на которой основана концепция, соответствует новому количественному и качественному описанию воспринимаемых физического (напряжение и дискомфорт) и психического (отсутствие мотивации и сонливость) измерений. В рамках данного понимания отсутствие факторов, восполняющих запас энергии, соотносится с измерением утомления с физическими и психическими характеристиками [9]. Рабочая нагрузка должна быть адаптирована под состояние работника. Уровень адаптации может оказать положительный или отрицательный эффект на деятельность компании [10]. Е. Ahsberg разработал Шведский опросник профессионального утомления (SOFI) для оценки уровней утомления практичным, быстрым и простым способом [9].

Интуитивно психическая рабочая нагрузка может быть определена как количество умственного труда, который должен быть приложен работником для выполнения какой-либо задачи в определенный период времени [11]. Уточним, что данный конструкт возникает из взаимодействия между требованиями в рамках определенной задачи, обстоятельствами, в которых она выполняется, контекстом и навыками, поведением, эмоциональным состоянием и воспри-

ятием задачи крановщиком [12]. Психическая нагрузка может оцениваться с помощью разных методик, включая физиологические измерения, измерения, основанные на производительности труда, и субъективные измерения [13]. Психическая нагрузка формируется в разуме, и ее можно увидеть при выполнении рабочих задач. Наиболее часто используемые опросники, призванные оценить психические нагрузки, включают в себя «Субъективную методику оценки рабочей нагрузки» (SWAT) и «Индекс нагрузки задач НАСА» (NASA-TLX) [13]. Помимо этого, в исследовании [14] обсуждается применение квалификационного теста для оценки физических нагрузок и метода NASA-TLX для оценки психических нагрузок.

В работе [15] приведен анализ производительности контейнерных кранов и эффективность рабочей цепи в порту. Исследование проводилось в трех разных портах на двух работающих кранах и четырех мобильных колесных козловых кранах типа Rubber Tired Gantry (RTG). Результаты исследования показывают, что модель RTG показывает вполне достойные результаты с той же точностью, что и модель STS. В исследовании с применением инструмента NASA-TLX [16] целью был анализ уровня рабочей нагрузки для крановщиков, работающих на автоматических кранах-штабелерах (Automated Stacking Crane (ASC)) на терминале TL в Индонезии. Результаты показали высокий уровень нагрузки на рабочем месте крановщика крана типа ASC и выявили несколько показателей, влияющих на нее, а именно собственно действия (P) и психическую нагрузку (MD) [16]. Инструмент NASA-TLX является отличной многомерной шкалой для измерения психической нагрузки на рабочем месте. В руководстве V.J. Gawron отмечается, что инструмент TLX подходит для целей оценки психической нагрузки, чувствителен к изменениям в ней и обладает высокой диагностической ценностью².

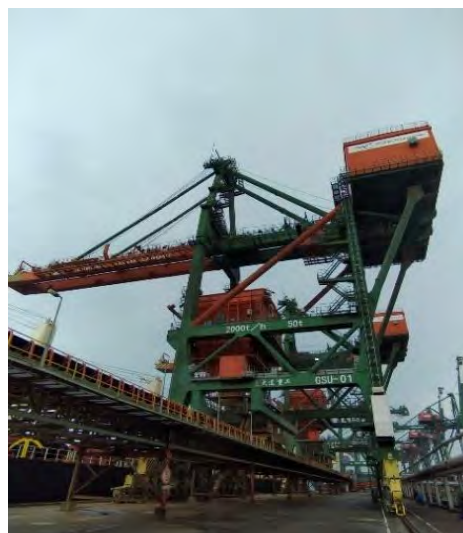
Teluk Lamong (TL) в Индонезии – это компания, управляющая многоцелевым терминалом, предоставляющим разнообразные услуги погрузки и разгрузки контейнеров и сухих насыпных грузов. На терминале применяется комплексное крановое оборудование, в котором впервые в Индонезии задействованы полуавтоматические устройства и инфраструктура [16]. Стивидорные работы по погрузке и разгрузке контейнеров или сухих насыпных грузов – это работы, связанные с разгрузкой и погрузкой кораблей, т.е. с перемещением грузов с кораблей на сушу и обратно. В данном процессе задействованы грейферный кран разгрузчик (GSU) и кран «корабль – берег» (STS). Кран типа GSU используется для работ с насыпными грузами. Кран типа STS применяется для погрузки и разгрузки контейнеров (рис. 1). Данный кран управляется крановщиком из кабины, расположенной

¹ ISO 10075-1:2017. Ergonomic principles related to mental workload – Part 1: General issues and concepts, terms and definitions, 2017. – 9 p.

² Gawron V.J. Workload Measures, 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, 2019. – P. 1–65. DOI: 10.1201/9780429019579



а



б

Рис. 1. Оборудование, применяющееся для погрузки и разгрузки контейнеров и насыпных грузов:
а – кран «корабль – берег» (STS); б – грейферный кран разгрузчик (GSU)

наверху. Процесс разгрузки и погрузки подразделяется на несколько задач, выполняемых устройствами в составе кранов, а именно лебедками, крановыми тележками, крановыми порталами и стрелами [17].

Крановщики работают посменно, разделены на пять групп. Трудовая деятельность связана с высоким риском, поскольку работы осуществляются на высоте и требуют высокой концентрации внимания. Согласно данным по производственным травмам за 2020 г., во время стивидорных работ на терминале TL в Индонезии зафиксировано 39 несчастных случаев.

Цель исследования – определение уровней утомления и психических нагрузок на рабочем месте крановщика: являются ли они частично причиной несчастных случаев во время стивидорных работ на терминале TL в Индонезии? Для достижения поставленной цели необходимо проанализировать и оценить уровни утомления и психической нагрузки с использованием инструментов SOFI для оценки утомления и NASA TLX – для оценки психической нагрузки на рабочем месте крановщика. В результате исследования предполагалась разработка предложений по улучшению процессов на рабочем месте крановщика, призванных устранить проблемы, возникающие в процессе стивидорных работ.

Материалы и методы. Данное исследование было проведено с участием крановщиков, работающих на терминале TL в Индонезии на двух типах кранов, а именно GSU и STS. 56 крановщиков работали в четыре рабочие смены, каждая продолжительностью 6 ч. Первая смена с полуночи до 6 ч утра, вторая – с 6 ч утра до полудня, третья – с полудня до 18 ч вечера и четвертая – с 18 ч вечера до полуночи. Работники были разделены на пять групп:

Е, F, G, H, I. Эти пять групп состояли из 46 крановщиков, работавших на кранах STS, и 10 крановщиков, работавших на кранах GSU. Краны предназначались для разгрузки насыпных грузов, а также для погрузки и разгрузки контейнеров в доке.

По типу исследование является качественным изучением с акцентом на объективных явлениях и их количественной оценке. Достижение максимальной объективности данного исследования обеспечивалось применением статистических методов анализа и осуществлением контролируемых экспериментов. Данные для исследования были собраны при помощи опросников, заполненных крановщиками в период с января по март 2021 г.

Исследование было одобрено Комитетом по этике медицинских исследований факультета медицины Университета Мухаммадии в Суракарте. Мы полностью объяснили цели исследования крановщикам, принимавшим в нем участие. После получения вербального согласия все участники заполнили формы письменного согласия и опросники.

Исследование включало в себя несколько этапов. На первом этапе были изучены литературные источники, в которых обсуждаются теории, связанные с утомлением, психической нагрузкой, методом SOFI и методом NASA TLX. Затем проведено натурное изучение объекта исследования. На следующем этапе были идентифицированы проблемы, возникающие на рабочих местах крановщиков. Далее с помощью опросников SOFI и NASA TLX собраны необходимые данные. Мы просили 56 участников исследования заполнять опросники с максимальной честностью, особенно в части ответов на вопросы, касающиеся условий труда на их рабочем месте. Данные относительно уровней усталости были оценены по шкалам метода SOFI, а данные о психиче-

ских нагрузках – по шкалам метода NASA TLX. Гипотеза состояла в том, что между уровнем утомления и психической нагрузкой существует взаимосвязь, определяемая статистическими методами.

Затем был проведен анализ и предложены улучшения, призванные снизить уровни утомления и психических нагрузок на рабочих местах крановщиков.

Метод SOFI является инструментом, используемым для субъективного определения факторов, вызывающих утомление на рабочем месте. Данный метод был разработан E. Ahsberg в 1998 г. и включает в себя оценку нескольких показателей, каждый из которых описывается пятью многомерными вопросами [9]. Пять областей измерения метода включают в себя сонливость, физический дискомфорт, отсутствие мотивации, недостаток энергии и физическое напряжение. Каждое измерение описывается с помощью 25 вопросов. Каждого участника исследования попросили дать субъективную оценку его состояния по шкале от 0 до 6. Оценка «0» означает, что участник не ощущает того, что описано в вопросе; оценка «6» означает, что данные ощущения присутствуют в полной мере [18]. Для определения того, какое из утверждений обладает наивысшим уровнем, применяется рейтинг с субмаксимальным уровнем [19].

Метод SOFI включает в себя пять областей измерения, каждая из которых обладает разными характеристиками [20]. Так, первое измерение описывает недостаток энергии словами «переработал», «истощен», «очень устал», «вымотан», «измотан». Второе измерение – это физическое напряжение, описываемое словами «вспотел», «тяжело дышать», «сильное сердцебиение», «жарко», «задыхаюсь». Третье измерение – это физический дискомфорт, описываемый словами «напряженные мышцы», «скованные суставы», «онемение», «болит», «ноет». Четвертое измерение – недостаток мотивации, состоит из «нет интереса», «пассивен», «вялый», «все безразлично», «ничего не волнует». Последнее пятое измерение – сонливость, описывается словами «хочется спать», «засыпаю», «сонный», «зеваю», «ленивый» [18].

Применение механизма SOFI включает в себя следующие шаги: 1) расчет среднего значения по каждой области измерения; 2) расчет общего среднего значения; 3) интерпретация балльной оценки. После осуществления расчетов при помощи метода SOFI можно измерять уровень утомления, ощущаемого крановщиком. Метод позволяет с легкостью классифицировать типы утомления на основании их рейтинга. Рейтинг включает в себя следующие категории: результат < 1,13 означает низкий уровень утомления; 1,13–4,87 – умеренный уровень утомления; результат > 4,87 говорит о высоком уровне утомления [21].

Метод NASA-TLX, разработанный S.G. Hart и L.E. Staveland, является инструментом для анализа характеристик рабочих нагрузок, воспринимаемых крановщиком [12]. Данный метод был применен для

получения субъективных балльных оценок рабочих нагрузок на основании среднего значения, полученного путем ранговой оценки шести факторов [22]. Рабочим предложили оценить шесть факторов, связанных с их работой, по балльной шкале (от 0 до 100 баллов) [15]. Эти факторы включают в себя следующее: умственная нагрузка (MD), физическая нагрузка (PD), временная нагрузка (TD), исполнение (P), степень усилий (E) и степень фрустрации (FL). Умственная нагрузка измеряется по шкале от низкой до высокой и означает степень психической активности и восприятия необходимых действий для выполнения задачи. Физическая нагрузка, измеряемая по подобной шкале, измеряет уровень физических усилий, необходимых для выполнения задачи. Временная нагрузка измеряет количество времени, требуемое для выполнения задачи. Эти три компонента связаны с требованиями, предъявляемыми к работнику для выполнения рабочих задач [22]. Степень фрустрации измеряется по шкале от низкой до высокой и связана с уровнями психической и физической активности, необходимыми для выполнения задачи на определенном уровне. Исполнение измеряется по шкале от плохого до хорошего и определяет общий уровень стресса и / или удовлетворения, связанных со сложностью задачи. Степень усилий измеряется по шкале от низкой до высокой и определяет уровень успеха или удовлетворения и уровень завершенности назначенной задачи. Эти три измерения связаны с взаимодействием между работником и задачей [22]. При заполнении опросника респондент должен оценить уровень по каждой шкале: «высокий – низкий» по пяти из них и «хороший – плохой» по одной. Применение метода NASA-TLX состоит из двух фаз – взвешивания и оценки. На стадии взвешивания определяется источник нагрузки, а на стадии оценки целью является оценка всех шести измерений [23]. Данные, собранные при помощи опросника NASA-TLX, являются средневзвешенными значениями, используемыми при оценке психической рабочей нагрузки. На основании средневзвешенных данных выбирается доминирующее измерение в психических нагрузках согласно ощущениям респондента, а оценочные данные позволяют определить рейтинг вопросов, связанных с психическими рабочими нагрузками.

Процесс обработки данных при использовании метода NASA-TLX включал в себя следующие шаги: 1) взвешивание; 2) определение рейтинга; 3) подсчет значения продукта момента (уравнение 1); 4) расчет средневзвешенной рабочей нагрузки (WWL); 5) расчет средней средневзвешенной рабочей нагрузки (уравнение 2); 6) интерпретация балльной оценки [24]:

$$\text{Продукт} = \text{рейтинг} \cdot \text{вес}. \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \text{Средневзвешенная рабочая нагрузка} = \\ = \sum \text{Продукт}. \end{aligned} \quad (2)$$

Работа считается тяжелой при значении балльной оценки в 80 баллов. Умеренная тяжесть работы определяется балльной оценкой в диапазоне от 50 до 80 баллов, а оценка ниже 50 баллов говорит о том, что работа является относительно легкой [14]. Категории высокой и низкой психической нагрузки, с которыми сталкиваются крановщики, определены с целью последующей группировки по типам, а именно: низкая, средняя, относительно высокая, высокая и очень высокая нагрузка. Оценочные категории метода NASA-TLX включают в себя следующие рейтинги: значения 0–9 – для очень низкой нагрузки; 10–29 – для низкой нагрузки; 30–49 – для умеренной нагрузки; 50–79 – для высокой нагрузки; 80–100 – для очень высокой нагрузки [23, 25].

Результаты и их обсуждение. Результаты расчетов балльных оценок по шкалам SOFI и NASA TLX были статистически обработаны при помощи пакета прикладных статистических программ для социальных наук (SPSS 21.0). Осуществлен корреляционный и регрессионный анализ двух переменных с целью проверки гипотезы о наличии взаимосвязи между уровнем утомления и уровнем рабочей нагрузки крановщиков, управляющих кранами типа STS и GSU:

H0: между уровнем утомления крановщика и уровнем психических нагрузок отсутствует взаимосвязь;

H1: существует взаимосвязь между уровнем утомления крановщика и уровнем психических нагрузок.

Регрессионный анализ был призван определить, существует ли положительный эффект между двумя переменными – уровнем психической нагрузки и уровнем утомления – для крановщиков, работающих на кранах типа STS и GSU:

H0: положительный эффект отсутствует;

H1: положительный эффект между двумя переменными существует.

Результаты корреляционного теста, выполненного при помощи SPSS Version 21.0, были занесены

в таблицу корреляции Пирсона. Результаты регрессионного анализа сведены в таблицу вариационного анализа с целью определения взаимосвязей между зависимыми и независимыми переменными.

Анализ был продолжен путем внесения альтернативных решений в форме предлагаемых улучшений, направленных на снижение слишком высоких уровней утомления и психических нагрузок.

Общие данные о респондентах включали: возраст (лет); ИМТ, определенный по массе тела (кг) и росту (см); анамнез; стаж работы (лет); продолжительность сна (часов в сутки) и время, затраченное на дорогу от работы до дома и обратно (минуты). Опросники были заполнены 56 респондентами, из которых 46 работали на кранах типа STS (контейнеры) и 10 – на кранах типа GSU (насыпные грузы), как показано в табл. 1.

Данные табл. 1 показывают, что стаж работы влияет на ее производительность. Чем больше стаж, тем лучше работник понимает состояние своего тела и может предотвратить появление симптомов усталости [26]. 10,87 % (5 человек) крановщиков крана типа STS имели болезни в анамнезе. Остальные (41 человек, или 89,13 %) не имели заболеваний в анамнезе. Среди крановщиков, работающих на кране типа GSU, заболевания в анамнезе были обнаружены у одного человека (10 %), а у оставшихся 9 (90 %) – отсутствовали. При наличии в анамнезе таких заболеваний, как грипп, инфекционный мононуклеоз, анемия, расстройства сна, синдром хронической усталости или миалгическая энцефалопатия (CFS/ME), гипотиреозидизм, гепатит, туберкулез, хронические боли, глютенная болезнь, аддисонова болезнь, болезнь Паркинсона, сердечные заболевания, HIV/AIDS и рак, можно говорить о том, что именно они являются причиной утомления. Также к утомлению может привести прием определенных лекарственных препаратов [27].

Таблица 1

Общее описание крановщиков кранов типа STS и GSU

Характеристика		Кран STS		Кран GSU	
		абс.	%	абс.	%
Возраст, лет	17–25	1	2,17	0	0,00
	26–35	28	60,87	7	70,00
	36–45	17	36,96	3	30,00
	46–55	0	0,00	0	0,00
Индекс массы тела	Худой	1	2,17	0	0,00
	Нормальный	21	45,65	5	50,00
	Избыточный вес	9	19,57	1	10,00
	Ожирение	15	32,61	4	40,00
Стаж работы, лет	< 5	32	69,57	3	30,00
	≥ 5	14	30,43	7	70,00
Болезни в анамнезе	Есть	5	10,87	1	10,00
	Нет	41	89,13	9	90,00
Продолжительность сна, ч/сут	< 7	25	54,35	6	60,00
	≥ 7	21	45,65	4	40,00
Время на дорогу, мин	< 43	21	45,65	3	30,00
	≥ 43	25	54,35	7	70,00



Рис. 2. Метод SOFI, использованный для измерения уровня утомления (а); области утомления у крановщиков кранов типа STS и GSU (б)

54,35 % крановщиков крана типа STS спали менее 7 ч в сутки, а 45,65 % отметили, что спят не менее 7 ч в сутки. 60 % крановщиков крана типа GSU спали менее 7 ч в сутки, а 40 % – 7 ч и более. Согласно данным Национального фонда сна (National Sleep Foundation), нормальная продолжительность сна для взрослого человека составляет 7–9 ч в сутки. Сокращение сна на 2–3 ч от нормального уровня может привести к недосыпанию. Недосыпание, которое возникает непрерывно на протяжении 5–10 дней, снижает способность к пониманию, ухудшает когнитивную деятельность, приводит к замедлению реакций, ухудшению настроения, снижению мотивации, морального духа и инициативности [28].

45,65 % респондентов-крановщиков крана типа STS тратили на дорогу до работы и обратно менее 43 мин, а 54,35 % – более 43 мин. Что касается крановщиков крана типа GSU, то 30 % из них тратили на дорогу менее 43 мин, а 70 % – более 43 мин. Работники, которые тратят на дорогу 43–90 мин, могут терять до 14 мин сна каждую ночь и жаловаться на психическую усталость от того, что опять опоздали на работу [29]. Время, потраченное работниками на дорогу до работы и обратно, в совокупности с переработками может привести к сокращению времени сна или отдыха, а также времени, которое они проводят с семьей [30].

После сбора данных об уровнях утомления и психических нагрузках работников была выполне-

на их обработка, сначала в рамках методов SOFI и NASA-TLX, а затем – методами статистического анализа.

Результаты расчетов в рамках метода SOFI приведены на рис. 2.

На основании результатов, полученных при заполнении опросника SOFI 46 крановщиками крана типа STS, мы определили, что уровень утомления ни одного из них не мог быть отнесен к категории «низкий». Средний уровень утомления был определен для 78,26 % крановщиков (36 человек), у остальных крановщиков (21,74 %) уровень утомления был высоким (см. рис. 2, а). Как видно из рис. 2, уровень утомления для всех 10 крановщиков крана типа GSU (100 % опрошенных) может быть отнесен к категории «средний». Можно сделать вывод, что в целом уровень утомления для крановщиков, работающих на кранах обоих типов, может быть отнесен к категории «средний» согласно опроснику SOFI.

Результаты, полученные для разных областей измерения утомления при помощи метода SOFI, показывают, что наивысшие значения среди крановщиков кранов типа GSU отмечены по шкале «Физический дискомфорт» – 199,6. За ними следуют «Сонливость» – 190,6 и «Отсутствие мотивации» – 158,5 (см. рис. 2, б). Кривая графика на рис. 2, б, обозначенная голубым цветом, показывает результаты по областям измерения согласно методу SOFI для крановщиков кранов STS. Наивысшее значение также было определено для «Физического дискомфорта» – 46; за ним следуют «Сонливость» – 42 и «Недостаток энергии» – 27,8. Мы можем сделать вывод, что физический дискомфорт и отсутствие мотивации – это те две области измерения, которые оказывают наибольшее влияние на уровень утомления среди крановщиков кранов типа STS и GSU. В других исследованиях описаны связанные с ними, но все-таки немного другие состояния, например, физическое истощение, недостаток сил и апатия, к которым могут быть очень чувствительны работники, вынужденные трудиться посменно. Так, длинные смены или длительные периоды рабочих дней без выходных могут оказать более значительное влияние на физическую усталость.

Высокая сонливость характерна для работников ночных смен [19]. Помимо этого, посменная работа с короткими перерывами между сменами может привести к недостатку сна, что, в свою очередь, вызывает сонливость в течение рабочего дня [9].

Результаты вычислений при помощи метода NASA-TLX приведены на рис. 3.

Заполнение опросника NASA-TLX 46 крановщиками крана типа STS выявило следующее распределение уровней психической нагрузки по категориям. Психическая нагрузка, принадлежащая к категории «очень низкая», не была выявлена ни для одного из них, точно так же, как и психическая нагрузка в категории «низкая» и «средняя». Психическая нагрузка в категории «высокая»

была выявлена для 57 % крановщиков (26 человек), а нагрузка в категории «очень высокая» – для 43 % (20 крановщиков). Что касается крановщиков крана типа GSU, то средний уровень психической нагрузки был выявлен для 10 % (один человек), высокий – для 60 % (6 человек), очень высокий – для 30 % (3 человека). Можно сделать вывод, что в целом, согласно результатам, полученным с помощью метода NASA-TLX, психическая нагрузка для крановщиков кранов типа STS и GSU является высокой (см. рис. 3, а).

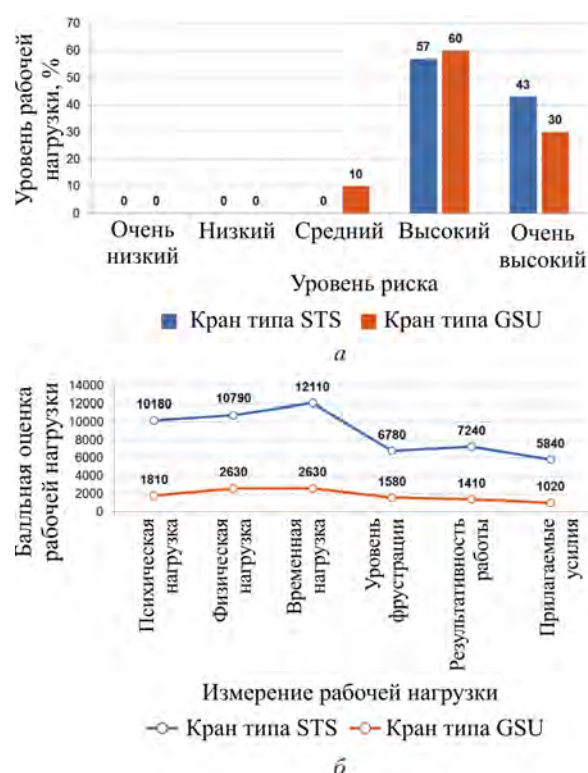


Рис. 3. Метод NASA-TLX, примененный для измерения уровня риска (а); уровня нагрузки для крановщиков кранов типа STS и GSU (б)

Рис. 3, б, показывает балльные оценки, полученные для разных факторов согласно методу NASA-TLX. Факторы, для которых получены наивысшие балльные оценки, включают в себя временную нагрузку, физическую нагрузку и умственную нагрузку, и эти результаты были получены для обеих групп крановщиков. Балльные оценки для временной нагрузки: 12 110 для крановщиков крана типа STS и 2630 для крановщиков крана типа GSU; физическая нагрузка – 10 790 и 2630, и умственная нагрузка – 10 180 и 1810 соответственно.

Результаты определения нормальности распределения результатов, полученных для крановщиков методами SOFI и NASA-TLX согласно критерию Колмогорова – Смирнова, приведены в табл. 2. Применение критерия для крановщиков крана типа STS дало уровень P , равный 0,2, а данные считаются распределенными нормально при значении $P > \alpha$ ($\alpha = 0,05$). Следовательно, анализируемые данные

подчиняются нормальному распределению и не являются несимметричными, поскольку $P > \alpha$. Результаты корреляционного анализа возможной взаимосвязи между уровнем утомления и психическими нагрузками для крановщиков кранов типа STS выявили значение P , равное 0,761 $> 0,05$, следовательно, принимается нулевая гипотеза H_0 . Между этими двумя переменными не выявлено взаимосвязи для крановщиков крана типа STS.

По результатам корреляционного анализа было определено значение коэффициента корреляции, равное 0,046, что говорит о незначительной степени взаимосвязи между двумя переменными. По результатам вариационного анализа для крановщиков крана STS было определено значение F -счета, равное 0,094, $<$ значения F -таблица, равного 4,06. Следовательно, принимается нулевая гипотеза H_0 , и это значит, что между независимой и зависимой переменными не существует положительного эффекта. Полученная регрессионная модель выглядит следующим образом:

$$Y = 3,154 + (0,006) X.$$

По результатам проверки нормальности с помощью критерия Колмогорова – Смирнова для крановщиков крана типа GSU было определено значение P , равное 0,2. Данные считаются распределенными нормально при значении $P > \alpha$ ($\alpha = 0,05$). Следовательно, анализируемые данные подчиняются нормальному распределению и не являются несимметричными, поскольку $P > \alpha$. Согласно результатам корреляционного анализа было получено значение P , равное 0,751, и это значение $> 0,05$, что говорит об отсутствии корреляционной взаимосвязи между уровнем утомления и психической нагрузкой крановщиков крана типа GSU. Следовательно, принимается нулевая гипотеза H_0 . Рассчитанное значение коэффициента корреляции равно -0,115, следовательно, между двумя переменными отсутствует корреляционная взаимосвязь. Вариационный анализ позволил определить, что значение F -счет равно 0,108, и это ниже, чем значение F -таблица, равное 5,32. Следовательно, принимается нулевая гипотеза H_0 о том, что между независимой и зависимой переменными отсутствует положительное влияние. Полученная регрессионная модель выглядит следующим образом:

$$Y = 3,791 + (-0,007) X.$$

Предложения по улучшению. Результаты исследования с помощью метода SOFI выявили средний уровень утомления у 78 % крановщиков крана типа STS и 100 % крановщиков крана типа GSU. Между тем применение метода NASA-TLX для измерения психической нагрузки выявило очень высокий процент крановщиков, для которых эта нагрузка была высокой: 57 % среди крановщиков крана типа STS и 100 % крановщиков крана типа GSU. Измерение уровня утомления и психической нагрузки считается гибким и удобным способом оценки нагрузок на ра-

бочем месте, который не требует больших временных и финансовых затрат³. Высокий уровень утомления может привести к ошибкам и несчастным случаям на производстве, особенно на тех рабочих местах, где требуется повышенное внимание [31].

Для снижения негативного влияния выявленных факторов риска могут быть предприняты определенные улучшения. Список рекомендаций касательно выявленных факторов риска, связанных с уровнем утомления, представлен в табл. 3.

На основании результатов, полученных с помощью применения метода NASA-TLX, можно сделать вывод, что психическая нагрузка на рабочем месте крановщика является высокой. В связи с этим предложены некоторые рекомендации по снижению

данной нагрузки, отталкиваясь от факторов, для которых были рассчитаны наивысшие балльные оценки (табл. 4).

Высокая психическая нагрузка может привести к развитию хронической усталости, демотивации, нарушениям здоровья и прогулам [31]. Эргономичный дизайн рабочего места может снизить уровень этой нагрузки и помочь избежать производственных травм [31]. Помимо тяжести самой работы, на результат работы крановщика влияют усталость, необходимость поддерживать высокую концентрацию и длительность рабочей смены⁴. Необходимо искать баланс между усталостью работника, стрессом и независимым контролем [35].

Таблица 2

Результаты проверки нормальности

Результат		Кран STS		Кран GSU	
		SOFI	NASA-TLX	SOFI	NASA-TLX
Проверка нормальности	<i>N</i>	46	46	10	10
	Значимость	0,200	0,200	0,200	0,200
Корреляционный анализ	<i>P</i>	0,761		0,751	
	Коэффициент корреляции	0,046		-0,115	
Вариационный анализ	F-счет	0,094		0,108	
	F-таблица	4,06		5,32	

Таблица 3

Предлагаемые меры по снижению уровня утомления

Показатель	Предлагаемые меры
Физический дискомфорт	Крановщики испытывают определенный физический дискомфорт, а именно: боль, спазмы, скованность в суставах и напряжение в мышцах по причине необходимости поддерживать вынужденную рабочую позу. Помимо этого, крановщики жалуются на боли в шее и спине, что приводит к расстройствам опорно-двигательного аппарата. Эти расстройства возникают в девяти частях тела, а именно: шея, плечи, предплечья, локти, нижняя часть спины, талия, кисти, бедра и колени [22]. Следует пересмотреть рабочие практики с целью снижения мышечного утомления, вызванного монотонными повторяющимися движениями [32]. Крановщикам следует регулярно делать физические упражнения, участвовать в программах фитнеса, выполнять эргономические упражнения и движения, направленные на релаксацию и растяжку мышц, такие как наклоны головы, сжатие лопаток и расслабление в положении лежа в период между рабочими сменами. Крановщики могут проходить регулярные медицинские осмотры в клинике компании и принимать участие в оценке соответствия состояния здоровья требованиям рабочего места [30]
Недостаток энергии	Во время ночной смены высвобождение энергии возрастает, и это коррелирует с повышенной сонливостью [19] вследствие более высоких нагрузок на организм во время ночной смены. Крановщики перерабатывают, чувствуют усталость и полное отсутствие энергии. Это может быть скорректировано достаточными периодами отдыха, используемыми крановщиками с наибольшей эффективностью. Следует употреблять пищу, богатую питательными элементами, избегать слишком острой и жирной пищи, потому что ее труднее переваривать, а это влияет на сон
Сонливость	Крановщикам может быть предоставлен период отдыха для короткого сна продолжительностью 30–45 мин до начала рабочей смены. Считается, что это повышает уровень осознания. Следует спать не менее 7–9 ч в сутки. Следует контролировать длительность перерыва между рабочими часами; среднее время отдыха для 8 ч работы составляет от 30 мин до 2 ч [22] и разделяется на перерывы на кофе, посещение туалета и прием пищи ⁵
Отсутствие мотивации	Компании следует поощрять результативность работы крановщиков путем предоставления бонусов и премий, оценить работу крановщиков, проводить максимально возможное количество инструктажей по технике безопасности, а также прибегать к наказаниям в случае нарушения работниками рабочих процедур. Также необходимо обеспечить обучение принципам эргономики [33]

³ Gawron V.J. Workload Measures. – 3rd ed. – Boca Raton: CRC Press, 2019. – P. 1–65. DOI: 10.1201/978042901957

⁴ Handbook of Cognitive Task Design / ed. by E. Hollnagel. – Boca Raton: CRC Press, 2003. – 840 p.

⁵ Haworth N., Hughes S. The International Labour Organization. – London: Routledge, 2012.

Предлагаемые меры по снижению уровня психической нагрузки

Показатель	Предлагаемые меры
Временная нагрузка	Уровень временной нагрузки высок, что связано с повторяющимися рабочими операциями. Крановщикам следует пользоваться периодами ожидания и перерывами на молитву как способами снизить эту нагрузку
Физическая нагрузка	Рабочее место крановщика требует приложения больших физических усилий в силу постоянного физического труда. Для того чтобы крановщик был способен сосредоточиться на работе, он должен обладать хорошим физическим здоровьем. Вынужденная поза, необходимость поднимать тяжести и длительные рабочие смены приводят к возникновению болей в разных частях тела [34]. Предлагается пересмотреть расписание рабочих смен для устранения нарушений циркадных ритмов у крановщиков
Умственная нагрузка	От крановщика требуется высокая концентрация, сосредоточение внимания и проницательность. Неженатые крановщики отвлекаются от работы в 3,43 раза чаще, чем женатые. Необходимо понимать, что эмоциональная поддержка семьи выступает важным фактором корректировки рабочей нагрузки и стимулирует работника более четко следовать требованиям техники безопасности [34]. Помимо этого, необходимо, чтобы крановщики контролировали свое состояние, не допуская возникновения скуки вследствие монотонности работы. Компании могут разработать систему поощрения по результатам работы с целью повышения мотивации

Утомление на рабочем месте можно преодолеть с помощью адекватного отдыха, употребления пищи, богатой питательными веществами, упражнений, эргономических упражнений и достаточной продолжительности сна. Высокие психические нагрузки можно снизить за счет их корректировки с помощью способностей самих крановщиков, предлагая вознаграждение и повышая мотивацию сотрудников. Компания может организовать тренинг по значимости психической нагрузки и осознанию утомления, максимизировать инструктаж по технике безопасности, а также пересмотреть расписание смен.

Выводы. Уровни утомления и психической нагрузки были измерены на рабочих местах 36 крановщиков, работающих на кране типа STS, и 10 крановщиков, работающих на кране типа GSU, на терминале TL в Индонезии. Результаты исследования показали, что уровень утомления для большинства крановщиков был средним, а психическая нагрузка – высокой. Расположенные в порядке убывания значимости симптомы усталости для крановщиков крана типа STS выглядят следующим образом: физический дискомфорт, сонливость, отсутствие мотивации, фи-

зическое напряжение и недостаток энергии; для крановщиков крана типа GSU – физический дискомфорт, сонливость, недостаток энергии, физическое напряжение и отсутствие мотивации. Факторы психической нагрузки имеют одинаковую очередность для крановщиков кранов типа STS и GSU, а именно: временная нагрузка, физическая нагрузка, умственная нагрузка, исполнение, степень усилий и степень фрустрации. Утомление может быть преодолено за счет адекватного отдыха, употребления пищи с высоким содержанием питательных веществ и упражнений. Что касается психической нагрузки, то ее можно снизить за счет более эффективной организации посменной работы, общения и обучения с акцентом на понимание значимости психической усталости. Все это призвано помочь снизить высокие уровни утомления и психической нагрузки на рабочих местах, которые могут привести к производственным травмам.

Финансирование. Исследование не имело внешнего финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Kliping Berita Ketenagakerjaan 13 Januari 2020 [Электронный ресурс] // Kementerian Ketenagakerjaan RI. – URL: http://perpustakaan.kemnaker.go.id/admin/assets/product_img/pdf/13_Januari_2020.pdf (дата обращения: 08.08.2021).
2. Fatigue and its management in the workplace / J.A. Caldwell, J.L. Caldwell, L.A. Thompson, H.R. Lieberman // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2019. – Vol. 96. – P. 272–289. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.10.024
3. Portuguese version of the Swedish Occupational Fatigue Inventory (SOFI) among assembly workers: Cultural adaptation, reliability and validity / J. Santos, C. Carvalhais, C. Ramos, T. Coelho, P.R.R. Monteiro, M.A.P. Vaz // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* – 2017. – Vol. 30, № 3. – P. 407–417. DOI: 10.13075/ijom.1896.00760
4. Impact of worker fatigue on hazard recognition skills / U. Techera, S. Bhandari, M. Hallowell, R. Littlejohn // *Constr. Res. Congr.* 2020. – 2020. – P. 306–314. DOI: 10.1061/9780784482872.034
5. Korean version of the swedish occupational fatigue inventory among construction workers: Cultural adaptation and psychometric evaluation / S. Lee, S. Seong, S. Park, J. Lim, S. Hong, Y. Cho, H. Kim // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 8. – P. 4302. DOI: 10.3390/ijerph18084302
6. Saito K. Measurement of fatigue in industries // *Ind. Health.* – 1999. – Vol. 37, № 2. – P. 134–142. DOI: 10.2486/indhealth.37.134
7. Soria-Oliver M., López J.S., Torrano F. Relations between mental workload and decision-making in an organizational setting // *Psicol. Reflex. Crit.* – 2017. – Vol. 30, № 1. – P. 7. DOI: 10.1186/s41155-017-0061-0
8. Spanish version of the Swedish Occupational Fatigue Inventory (SOFI): Factorial replication, reliability and validity / J.L. González, B. Moreno-Jiménez, E. Garrosa, A. López López // *Int. J. Ind. Ergon.* – 2005. – Vol. 35, № 8. – P. 737–746. DOI: 10.1016/j.ergon.2005.02.007

9. Åhsberg E., Gamberale F., Gustafsson K. Perceived fatigue after mental work: An experimental evaluation of a fatigue inventory // *Ergonomics*. – 2000. – Vol. 43, № 2. – P. 252–268. DOI: 10.1080/001401300184594
10. Junaedi D., Rizkiyah N.D., Pratya D.B. Determination of the Optimal Number of Workers Using the NASA-TLX Method in Chemical Company, Indonesia // *Int. J. Eng. Res. Adv. Technol.* – 2020. – Vol. 6, № 7. – P. 51–56. DOI: 10.31695/ijerat.2020.3627
11. The importance of Human Mental Workload in Web design / L. Longo, F. Rusconi, L. Noce, S. Barrett // *WEBIST 2012: 8th International Conference on Web Information Systems and Technologies*. – 2012. – P. 403–409. DOI: 10.5220/0003960204030409
12. Hart S.G., Staveland L.E. Development of NASA-TLX (Task Load Index): Results of Empirical and Theoretical Research // *Hum. Ment. Workload. Adv. Psychol.* – 1988. – № 52. – P. 139–183.
13. Comparison of workload perception for original and modified cognitive tasks / S. Chi, M.S. Neubert, O. Buranruk, W. Limroongreungrat, W. Eungpinichpong, R. Puntumetakul // *Ind. Eng. Manag. Syst.* – 2019. – Vol. 18, № 4. – P. 701–709. DOI: 10.7232/iems.2019.18.4.701
14. Widiastih W., Nuha H. Workload Analysis Using Work Sampling and NASA-TLX for Employee of Private University in Surabaya // *J. Ilm. Tek. Ind.* – 2019. – Vol. 18, № 2. – P. 134–141. DOI: 10.23917/jiti.v18i2.8247
15. Aulanko S., Tervo K. Modeling and analysis of harbor crane work efficiency using work cycle recognition // *2010 IEEE/ASME International Conference on Advanced Intelligent Mechatronics (AIM)*. – 2010. – P. 61–66. DOI: 10.1109/AIM.2010.5695907
16. Suryadi A., Zadi F.I., Sukma D. Analisis Tingkat Beban Kerja Operator Automated Stacking Crane (Asc) Dengan Metode Nasa-TLX (National Aeronautics and Space Administration Task Load Index) Di Pt. Terminal Teluk Lamong Surabaya // *Tekmapro J. Ind. Eng. Manag.* – 2018. – Vol. 13, № 2. – P. 31–40. DOI: 10.33005/tekmapro.v13i2.40
17. Jo J.-H., Kim S. Key performance indicator development for ship-to-shore crane performance assessment in container terminal operations // *J. Mar. Sci. Eng.* – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 6. DOI: 10.3390/JMSE8010006
18. Mixer S., Mathiassen S.E., Hallman D. Alternations between physical and cognitive tasks in repetitive work—effect of cognitive task difficulty on fatigue development in women // *Ergonomics*. – 2019. – Vol. 62, № 8. – P. 1008–1022. DOI: 10.1080/00140139.2019.1614229
19. Shiftwork and different dimensions of fatigue / E. Åhsberg, G. Kecklund, T. Åkerstedt, F. Gamberale // *Int. J. Ind. Ergon.* – 2000. – Vol. 26, № 4. – P. 457–465. DOI: 10.1016/S0169-8141(00)00007-X
20. Åhsberg E., Fürst C.J. Dimensions of fatigue during radiotherapy: An application of the Swedish Occupational Fatigue Inventory (SOFI) on cancer patients // *Acta Oncol.* – 2001. – Vol. 40, № 1. – P. 37–43. DOI: 10.1080/028418601750071037
21. The Swedish Occupational Fatigue Inventory in people with multiple sclerosis / S. Johansson, C. Ytterberg, B. Back, L.W. Holmqvist, L. von Koch // *J. Rehabil. Med.* – 2008. – Vol. 40, № 9. – P. 737–743. DOI: 10.2340/16501977-0236
22. Evaluation of hydraulic excavator Human-Machine Interface concepts using NASA TLX / J. Akyeampong, S. Udoka, G. Caruso, M. Bordegoni // *Int. J. Ind. Ergon.* – 2014. – Vol. 44, № 3. – P. 374–382. DOI: 10.1016/j.ergon.2013.12.002
23. Development of the NASA-TLX Multi Equation Tool to Assess Workload / A.F. Campoya Morales, J.L. Hernandez Arellano, E.L. González Muñoz, A.A. Maldonado Macías // *Int. J. Comb. Optim. Probl. Informatics*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 50–58.
24. NASA-TLX for predictability and measurability of instructional design models: case study in design methods / C. Nikulin, G. Lopez, E. Piñonez, L. Gonzalez, P. Zapata // *Educ. Technol. Res. Dev.* – 2019. – Vol. 67, № 2. – P. 467–493. DOI: 10.1007/s11423-019-09657-4
25. Nur I., Iskandar H., Ade R.F. The measurement of nurses' mental workload using NASA-TLX method (a case study) // *Malaysian J. Public Heal. Med.* – 2020. – Vol. 20, № 1 (Special). – P. 60–63. DOI: 10.37268/MJPHM/VOL.20/NO.SPECIAL1/ART.705
26. Nordbakke S. Driver fatigue and falling asleep – experience, knowledge and conduct among private drivers and professional drivers. – Oslo, 2004. – P. 6.
27. Theron W.J., Van Heerden G.M.J. Fatigue knowledge – a new lever in safety management // *J. South. African Inst. Min. Metall.* – 2011. – Vol. 111, № 1. – P. 1–10.
28. Drowsy and dangerous? Fatigue in paramedics: an overview / S. Ramey, A. MacQuarrie, A. Cochrane, I. McCann, C.W. Johnston, A.M. Batt // *Irish J. Paramed.* – 2019. – Vol. 4, № 1. DOI: 10.32378/ijp.v4i1.175
29. Mason S. Office Ergonomic: Practical Applications // *Ergonomics*. – 2008. – Vol. 51, № 11. – P. 1791–1793.
30. Costa G. Shift work and health: Current problems and preventive actions // *Saf. Health Work.* – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 112–123. DOI: 10.5491/SHAW.2010.1.2.112
31. Berlin C., Adams C. *Production Ergonomics: Designing Work Systems to Support Optimal Human Performance*. – London: Ubiquity Press, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5334/bbe>
32. Postural evaluation and hand activity level at batik cap process using LUBA and ACGIH HAL methods / I. Pratiwi, V. Brillyanto, R. Fitriadi, M. Anis, M.N.A. Rahman // *Int. J. Recent Technol. Eng.* – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 2552–2560. DOI: 10.35940/ijrte.C4765.098319
33. Musculoskeletal disorders (MSDs) and their associated factors among quarry workers in Nigeria: A cross-sectional study / S. Njaka, D. Mohd Yusoff, S.M. Anua, Y.C. Kueh, C.O. Edeogu // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7, № 2. – P. e06130. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06130
34. Subjective Workload and Musculoskeletal Disorders among Workers of a Manufacturing Company in Iran / M. Khandan, F. Mirshekari, E. Koorsani, S. Mosafarchi, A. Koohpaei // *Biotech. Health Sci.* – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. e13599.
35. Javaremi M.N., Wu D., Argall B. The Impact of Control Interface on Features of Heart Rate Variability // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 7544–7550. DOI: 10.1109/EMBC46164.2021.9631053

Пративи И., Октавиара С. Рабочее место крановщика в Индонезии с учетом утомления и психических нагрузок // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 73–84. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.08

JOB DESIGN FOR CRANE OPERATORS BASED ON FATIGUE ASPECTS AND MENTAL WORKLOAD IN INDONESIA

I. Pratiwi, S. Oktaviara

Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl. Jend. A Yani Tromol Pos 1 Pabelan, Surakarta, 57102, Indonesia

Terminal Teluk Lamong (TTL) in Indonesia is a company that operates in service sector managing a multipurpose terminal. It provides various services such as loading and unloading containers and dry bulk using integrated crane tools that employ the first semi-automatic facilities and infrastructure in Indonesia. Crane operators' work involves risks of work accidents because they operate at heights and their job tasks require high concentration.

This study aimed to find out fatigue levels and mental workloads typical for workplaces of crane operators and to analyze and assess working conditions. The study results gave grounds for developing recommendations on how to improve workplaces of STS and GSU crane operators who deal with loading and unloading containers and dry bulk cargoes at a seaport.

The relevant data were obtained by questioning 56 STS and GSU crane operators working in four shifts, 6 hours each. We used an employee identity questionnaire as well as SOFI and NASA TLX questionnaires. The results were analyzed to obtain scores for estimating fatigue levels and mental workloads. Statistical analysis involved correlation and regression tests on two variables on STS and GSU crane operators. Upon completion, some recommendations were suggested as regards necessary changes into work process and longer rest in order to reduce fatigue and mental workloads for operators.

The SOFI questionnaire established medium fatigue levels of STS and GSU operators but mental workloads turned out to be high. The correlation test did not reveal any correlation between fatigue and mental workloads for STS crane operators.

It was shown that fatigue could be overcome by adequate rest, well-balanced diet rich with nutrients, and relevant exercise. At the same time, arranging work shifts more rationally, socializing, and training on the importance of fatigue awareness can reduce high mental workloads. The study results can help prevent or reduce increased fatigue and mental workloads that can lead to work accidents.

Keywords: SOFI method, NASA-TLX method, crane operator, Terminal Teluk Lamong, risks of work accidents, fatigue, mental workloads, statistical analysis, Indonesia.

References

1. Kliping Berita Ketenagakerjaan 13 Januari 2020. *Kementerian Ketenagakerjaan RI*. Available at: http://perpustakaan.kemnaker.go.id/admin/assets/product_img/pdf/13_Januari_2020.pdf (August 08, 2021) (in Indonesian).
2. Caldwell J.A., Caldwell J.L., Thompson L.A., Lieberman H.R. Fatigue and its management in the workplace. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2019, vol. 96, pp. 272–289. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.10.024
3. Santos J., Carvalhais C., Ramos C., Coelho T., Monteiro P.R.R., Vaz M.A.P. Portuguese version of the Swedish Occupational Fatigue Inventory (SOFI) among assembly workers: Cultural adaptation, reliability and validity. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 2017, vol. 30, no. 3, pp. 407–417. DOI: 10.13075/ijom.1896.00760
4. Techera U., Bhandari S., Hallowell M., Littlejohn R. Impact of worker fatigue on hazard recognition skills. *Constr. Res. Congr.* 2020, 2020, pp. 306–314. DOI: 10.1061/9780784482872.034
5. Lee S., Seong S., Park S., Lim J., Hong S., Cho Y., Kim H. Korean version of the Swedish occupational fatigue inventory among construction workers: Cultural adaptation and psychometric evaluation. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 8, pp. 4302. DOI: 10.3390/ijerph18084302
6. Saito K. Measurement of fatigue in industries. *Ind. Health*, 1999, vol. 37, no. 2, pp. 134–142. DOI: 10.2486/indhealth.37.134
7. Soria-Oliver M., López J.S., Torrano F. Relations between mental workload and decision-making in an organizational setting. *Psicol. Reflex. Crit.*, 2017, vol. 30, no. 1, pp. 7. DOI: 10.1186/s41155-017-0061-0
8. González J.L., Moreno-Jiménez B., Garrosa E., López López A. Spanish version of the Swedish Occupational Fatigue Inventory (SOFI): Factorial replication, reliability and validity. *Int. J. Ind. Ergon.*, 2005, vol. 35, no. 8, pp. 737–746. DOI: 10.1016/j.ergon.2005.02.007
9. Åhsberg E., Gamberale F., Gustafsson K. Perceived fatigue after mental work: An experimental evaluation of a fatigue inventory. *Ergonomics*, 2000, vol. 43, no. 2, pp. 252–268. DOI: 10.1080/001401300184594

© Pratiwi I., Oktaviara S., 2023

Indah Pratiwi – Doctor of Industrial Engineering, Associate Professor at Faculty of Engineering (e-mail: indah.pratiwi@ums.ac.id; tel.: +62 813 9349-8843; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6412-3304>).

Senja Oktaviara – Researcher at the Researches Centre for Logistics and Industrial Optimization Studies (e-mail: senjaoktaviara15@gmail.com; tel.: +62 896 9011-2775).

10. Junaedi D., Rizkiyah N.D., Praty D.B. Determination of the Optimal Number of Workers Using the NASA-TLX Method in Chemical Company, Indonesia. *Int. J. Eng. Res. Adv. Technol.*, 2020, vol. 6, no. 7, pp. 51–56. DOI: 10.31695/ijerat.2020.3627
11. Longo L., Rusconi F., Noce L., Barrett S. The importance of Human Mental Workload in Web design. *WEBIST 2012, 8th Int. Conf. Web Inf. Syst. Technol.*, 2012, pp. 403–409. DOI: 10.5220/0003960204030409
12. Hart S.G., Staveland L.E. Development of NASA-TLX (Task Load Index): Results of Empirical and Theoretical Research. *Hum. Ment. Workload. Adv. Psychol.*, 1988, no. 52, pp. 139–183.
13. Chi S., Neubert M.S., Buranruk O., Limroongreungrat W., Eungpinichpong W., Puntumetakul R. Comparison of workload perception for original and modified cognitive tasks. *Ind. Eng. Manag. Syst.*, 2019, vol. 18, no. 4, pp. 701–709. DOI: 10.7232/iems.2019.18.4.701
14. Widiasih W., Nuha H. Workload Analysis Using Work Sampling and NASA-TLX for Employee of Private University in Surabaya. *J. Ilm. Tek. Ind.*, 2019, vol. 18, no. 2, pp. 134–141. DOI: 10.23917/jiti.v18i2.8247
15. Aulanko S., Tervo K. Modeling and analysis of harbor crane work efficiency using work cycle recognition. *IEEE/ASME Int. Conf. Adv. Intell. Mechatronics, AIM*, 2010, pp. 61–66. DOI: 10.1109/AIM.2010.5695907
16. Suryadi A., Zadi F.I., Sukma D. Analisis Tingkat Beban Kerja Operator Automated Stacking Crane (Asc) Dengan Metode Nasa-TLX (National Aeronautics and Space Administration Task Load Index) Di Pt. Terminal Teluk Lamong Surabaya. *Tekmapro J. Ind. Eng. Manag.*, 2018, vol. 13, no. 2, pp. 31–40. DOI: 10.33005/tekmapro.v13i2.40
17. Jo J.-H., Kim S. Key performance indicator development for ship-to-shore crane performance assessment in container terminal operations. *J. Mar. Sci. Eng.*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 6. DOI: 10.3390/JMSE8010006
18. Mixer S., Mathiassen S.E., Hallman D. Alternations between physical and cognitive tasks in repetitive work—effect of cognitive task difficulty on fatigue development in women. *Ergonomics*, 2019, vol. 62, no. 8, pp. 1008–1022. DOI: 10.1080/00140139.2019.1614229
19. Åhsberg E., Kecklund G., Åkerstedt T., Gamberale F. Shiftwork and different dimensions of fatigue. *Int. J. Ind. Ergon.*, 2000, vol. 26, no. 4, pp. 457–465. DOI: 10.1016/S0169-8141(00)00007-X
20. Åhsberg E., Fürst C.J. Dimensions of fatigue during radiotherapy: An application of the Swedish Occupational Fatigue Inventory (SOFI) on cancer patients. *Acta Oncol.*, 2001, vol. 40, no. 1, pp. 37–43. DOI: 10.1080/028418601750071037
21. Johansson S., Ytterberg C., Back B., Holmqvist L.W., von Koch L. The Swedish Occupational Fatigue Inventory in people with multiple sclerosis. *J. Rehabil. Med.*, 2008, vol. 40, no. 9, pp. 737–743. DOI: 10.2340/16501977-0236
22. Akyeampong J., Udoka S., Caruso G., Bordegoni M. Evaluation of hydraulic excavator Human-Machine Interface concepts using NASA TLX. *Int. J. Ind. Ergon.*, 2014, vol. 44, no. 3, pp. 374–382. DOI: 10.1016/j.ergon.2013.12.002
23. Campoya Morales A.F., Hernandez Arellano J.L., González Muñoz E.L., Maldonado Macías A.A. Development of the NASA-TLX Multi Equation Tool to Assess Workload. *Int. J. Comb. Optim. Probl. Informatics*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 50–58.
24. Nikulin C., Lopez G., Piñonez E., Gonzalez L., Zapata P. NASA-TLX for predictability and measurability of instructional design models: case study in design methods. *Educ. Technol. Res. Dev.*, 2019, vol. 67, no. 2, pp. 467–493. DOI: 10.1007/s11423-019-09657-4
25. Nur I., Iskandar H., Ade R.F. The measurement of nurses' mental workload using NASA-TLX method (a case study). *Malaysian J. Public Heal. Med.*, 2020, vol. 20, no. 1 (Special), pp. 60–63. DOI: 10.37268/MJPHM/VOL.20/NO.SPECIAL1/ART.705
26. Nordbakke S. Driver fatigue and falling asleep – experience, knowledge and conduct among private drivers and professional drivers. Oslo, 2004, pp. 6.
27. Theron W.J., Van Heerden G.M.J. Fatigue knowledge – a new lever in safety management. *J. South. African Inst. Min. Metall.*, 2011, vol. 111, no. 1, pp. 1–10.
28. Ramey S., MacQuarrie A., Cochrane A., McCann I., Johnston C.W., Batt A.M. Drowsy and dangerous? Fatigue in paramedics: an overview. *Irish J. Paramed.*, 2019, vol. 4, no. 1. DOI: 10.32378/ijp.v4i1.175
29. Mason S. Office Ergonomic: Practical Applications. *Ergonomics*, 2008, vol. 51, no. 11, pp. 1791–1793.
30. Costa G. Shift work and health: Current problems and preventive actions. *Saf. Health Work*, 2010, vol. 1, no. 2, pp. 112–123. DOI: 10.5491/SHAW.2010.1.2.112
31. Berlin C., Adams C. Production Ergonomics: Designing Work Systems to Support Optimal Human Performance. London, Ubiquity Press Publ., 2017. DOI: <https://doi.org/10.5334/bbe>
32. Pratiwi I., Brillyanto V., Fitriadi R., Anis M., Rahman M.N.A. Postural evaluation and hand activity level at batik cap process using LUBA and ACGIH HAL methods. *Int. J. Recent Technol. Eng.*, 2019, vol. 8, no. 3, pp. 2552–2560. DOI: 10.35940/ijrte.C4765.098319
33. Njaka S., Mohd Yusoff D., Anua S.M., Kueh Y.C., Edeogu C.O. Musculoskeletal disorders (MSDs) and their associated factors among quarry workers in Nigeria: A cross-sectional study. *Heliyon*, 2021, vol. 7, no. 2, pp. e06130. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06130
34. Khandan M., Mirshekari F., Koorsani E., Mosaferchi S., Koohpaei A. Subjective Workload and Musculoskeletal Disorders among Workers of a Manufacturing Company in Iran. *Biotech. Health Sci.*, 2018, vol. 5, no. 1, pp. e13599.
35. Javaremi M.N., Wu D., Argall B. The Impact of Control Interface on Features of Heart Rate Variability. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 2021, vol. 2021, pp. 7544–7550. DOI: 10.1109/EMBC46164.2021.9631053

Pratiwi I., Oktaviara S. Job design for crane operators based on fatigue aspects and mental workload in Indonesia. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 73–84. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.08.eng

Получена: 04.09.2022

Одобрена: 20.02.2023

Принята к публикации: 27.03.2023



Научная статья

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВОДНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ПОЛИАКРИЛАМИДА С КАТИОНАМИ ЦИНКА И МЕДИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКОВ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ОБЪЕКТОВ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ СРЕДЫ

**М.В. Кузнецова^{1,2}, Е.В. Афанасьевская², Н.В. Николаева², Э.С. Горовиц²,
А.С. Аверкина³, И.Н. Феклистова⁴, В.А. Вальцифер³**

¹Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук (УрО РАН) – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (ПФИЦ УрО РАН), Россия, 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 86

³Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук (УрО РАН) – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (ПФИЦ УрО РАН), Россия, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3

⁴Белорусский государственный университет, Республика Беларусь, 220030, г. Минск, пр. Независимости, 4

Проблема микробной контаминации – попадания инфекционных агентов на объекты внутрибольничной среды наиболее значима для медицинских организаций. Для борьбы с микробной адгезией и колонизацией перспективным может быть нанесение на абиотическую поверхность тонкой полимерной пленки, выступающей в качестве депо антибактериального вещества.

*Исследована антибактериальная активность 5%-ных растворов CuSO_4 и ZnSO_4 и их композиций с различными типами ПАА в концентрации 0,075 % в отношении референс-культур *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Использование ПАА в качестве ростового субстрата, а также антимикробную активность растворов и композиций оценивали на агаризованной и в жидкой питательных средах.*

Выявлено, что культуры бактерий не использовали ПАА в качестве единственного источника питания при росте в жидкой минеральной среде и на ПАА-пленках, сформированных на стекле и пластике. На микроорганизмы, культивируемые на твердых и жидких питательных средах, более выраженное ингибирующее действие оказывал 5%-ный раствор ZnSO_4 . Добавление полимеров ПАА «Праестол 857» и ПАА «Праестол 2530» к растворам катионов

© Кузнецова М.В., Афанасьевская Е.В., Николаева Н.В., Горовиц Э.С., Аверкина А.С., Феклистова И.Н., Вальцифер В.А., 2023

Кузнецова Марина Валентиновна – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биотехнологии, профессор кафедры микробиологии и вирусологии (e-mail: mar@iegm.ru; тел.: 8 (342) 212-44-76; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2448-4823>).

Афанасьевская Елизавета Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии (e-mail: lizavika@mail.ru; тел.: 8 (342) 36-44-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3498-6459>).

Николаева Нина Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии (e-mail: solomoniy.ya@yandex.ru; тел.: 8 (342) 36-44-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6799-5503>).

Горовиц Эдуард Семенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии (e-mail: eduard.gorovitz@mail.ru; тел.: 8 (342) 36-44-85; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4320-8672>).

Аверкина Анастасия Сергеевна – кандидат технических наук, сотрудник лаборатории многофазных дисперсных систем (e-mail: Averkina_A_S_ITChUBRAS59@mail.ru; тел.: 8 (342) 237-82-81; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6833-2867>).

Феклистова Ирина Николаевна – кандидат биологических наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией молекулярной генетики и биотехнологии (e-mail: feklitiva@bsu.by; тел.: +375 (17) 209-58-86; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8669-3666>).

Вальцифер Виктор Александрович – доктор технических наук, профессор, заместитель директора по научной работе (e-mail: valtsifer.v@itcras.ru; тел.: 8 (342) 237-82-50; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8671-739X>).

металлов Cu^{2+} и Zn^{2+} достоверно увеличивало диаметр зоны подавления роста бактерий на агаризованной среде. В жидкой среде соли обоих металлов ингибировали рост и жизнеспособность всех изученных микроорганизмов уже в концентрации 0,16 % и меньше. Добавление в среду ПАА «Праестол 2530» несколько снижало антибактериальное действие солей металлов, тогда как ПАА «Праестол 857» практически не влиял на бактериостатическое и бактерицидное действие солей металлов.

Таким образом, применение полученных композитных растворов, где в качестве антибактериального компонента выступают CuSO_4 или ZnSO_4 , иммобилизованные в матрице ПАА, для дезинфекции объектов внутрибольничной среды представляется перспективным и может существенно снизить риски возникновения нозокомиальных инфекций.

Ключевые слова: риски микробной контаминации, CuSO_4 , ZnSO_4 , полиакриламиды (ПАА), металлополимерные композиции, антимикробное действие, внутрибольничная среда.

Контаминация абиотических поверхностей патогенными и условно-патогенными микроорганизмами представляет существенную угрозу для здоровья человека и сельскохозяйственных животных [1]. Проблема микробной контаминации – попадания инфекционных агентов на объекты среды – наиболее значима для медицинских организаций, в первую очередь, отделений реанимации, экстренной хирургии и комбустиологии [2, 3]. Таким образом, возникают риски развития внутрибольничной инфекции. Официальное многоцентровое исследование распространенности нозокомиальной инфекции, проведенное сотрудниками Всемирной организации здравоохранения в 50 клиниках 14 стран, показало, что у 8,7 % госпитализированных пациентов, а это свыше 1,4 миллиона человек в мире, возникают инфекционные осложнения [4]. Их развитие требует проведения дополнительных диагностических и лечебных процедур, что увеличивает продолжительность пребывания больного в стационаре и приводит к существенным экономическим затратам. Кроме того, из-за возникающих осложнений значительно ухудшается качество жизни пациента и возрастает риск неблагоприятного исхода основного заболевания [2].

Согласно исследованиям М. Robakowska и соавт. (2017), при проведении бактериологического контроля в многопрофильном стационаре микробное загрязнение было обнаружено в 20 % смывов, взятых с предметов внутрибольничной среды [5]. В медицинских организациях профилактика инфицирования, связанного с циркуляцией и персистированием микроорганизмов на объектах и оборудовании, осуществляется с помощью дезинфицирующих средств различной природы [3, 5]. Большинство из них действуют непосредственно в момент обработки поверхности либо в течение очень непродолжительного времени. Кроме того, в настоящее время наблюдается рост резистентности большинства клинически значимых бактерий к применяемым в клиниках дезинфектантам [6]. Для борьбы с микробной адгезией и колонизацией перспективным может быть нанесение на атакуемую поверхность тонкой полимерной пленки, содержащей антибактериальные вещества. Повышение эффективности таких дезинфектантов обусловлено пролонгированием их действия благодаря полимерной основе материала, выступающего в качестве депо биоцида.

Как известно, соли металлов, и в частности Cu и Zn , обладают широким спектром антибактериальной активности [7–10], а полиакриламиды (ПАА) играют важную роль в металлополимерных композициях – действуют как восстановители и / или выступают в качестве матрицы для агрегации ионов или наночастиц металла [11]. Свойства металлокомпозитов и их применение в качестве антибактериальных материалов активно изучаются [12]. Тем не менее, по нашим данным, сравнение антимикробной активности металлодержащих коллоидных растворов ПАА, различающихся по физико-химическим свойствам, в отношении ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов не проводилось.

Цель исследования – изучить антимикробную активность новых металлополимерных композиций CuSO_4 и ZnSO_4 с полиакриламидами.

Методы и материалы. Исследуемые растворы и композиции. В работе использовали 5%-ный раствор CuSO_4 , 5%-ный раствор ZnSO_4 , различные типы полиакриламидов (ПАА) в концентрации 0,075 %: ПАА «Праестол 806», ПАА «Праестол 857», ПАА «Праестол 2510», ПАА «Праестол 2530», а также 5%-ный раствор CuSO_4 в ПАА «Праестол 857», 5 % ZnSO_4 в ПАА «Праестол 857», 5%-ный раствор ZnSO_4 в ПАА «Праестол 2530» (получены из Института технической химии УрО РАН, г. Пермь). ПАА представляют собой полимеры акриламида, которые, растворяясь в воде, используются для гелеобразования жидкостей и формирования пленочных покрытий. Приблизительный молекулярный вес в интервале 8–14 млн ПАА «Праестол 806» и ПАА «Праестол 857», растворяясь в воде, приобретают положительный заряд, ПАА «Праестол 2510» и ПАА «Праестол 2530» – отрицательный.

Бактериальные штаммы. В качестве тест-объектов использовали культуры штаммов: *Escherichia coli* ATCC®25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC®700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC®27853, *Staphylococcus aureus* ATCC®25923 (получены из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов ГИСК им. Л.А. Тарасевича (сейчас ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, г. Москва).

Использование ПАА в качестве ростового субстрата. Способность использовать бактериями ПАА в качестве единственного ростового субстрата изучали в жидкой и на агаризованной средах, а также на абиотических поверхностях. В первом вари-

анте в пенициллиновые флаконы с 2 мл безазотистой минеральной среды (N) состава (г/л): KH_2PO_4 – 1,0; $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ – 1,6; NaCl – 0,5; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,5; CaCl_2 – 0,005; $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,01; $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ – 0,01 (рН $7,2 \pm 0,2$) вносили 100 мкл суспензии (10^6 клеток/мл) каждого вида бактерий и ПАА до концентрации 0,075 %. Контролем служили варианты со средой N без добавления ПАА (отрицательный контроль) и со средой Луриа – Бергани (LB-среда, положительный контроль). Культуры инкубировали при 37 °С без перемешивания и на качалке со скоростью перемешивания 120 об./мин в течение 7 сут. На агаризованной среде N (2-й вариант) из 1 мл формировали пленку каждого типа ПАА, ее высушивали и шпателем наносили на поверхность суспензию бактерий (100 мкл, 10^6 клеток/мл). Контролем служили N-агар без добавления ПАА (отрицательный контроль) и LB-агар (положительный контроль). В качестве абиотических поверхностей использовали стеклянные и пластиковые чашки Петри, на дне которых из 1 мл раствора формировали ПАА-пленку каждого типа, суспензию бактерий наносили, как описано выше. Контролем служила поверхность без предварительной обработки ПАА.

Способность использовать ПАА в качестве источника углерода или азота изучали в иммунологических плоскодонных планшетах, для чего в лунки с 200 мкл безазотистой минеральной среды N вносили хлорид аммония до конечной концентрации 5 мМ либо глюкозу до конечной концентрации 0,1 %, а также ПАА различных типов до концентрации 0,075 % в качестве источника углерода или азота соответственно. Затем в лунки инокулировали 10 мкл суспензии (10^6 клеток/мл) каждого вида бактерий. Контролем служили лунки с добавлением только ПАА (ПАА как единственный источник питания, аналогично первому эксперименту), без добавления ПАА (отрицательный контроль) и со средой LB (положительный контроль). Планшеты инкубировали при 37 °С без перемешивания и на качалке со скоростью перемешивания 120 об./мин в течение недели. Рост бактерий оценивали по величине оптической плотности (ОП) клеточной суспензии, измеряемой на микропланшетном ридере PowerWave X (Biotek, США) при $\lambda = 600$ нм.

Оценку действия солей металлов на бактерии осуществляли методами диффузии в агаре и двукратных серийных разведений в микропланшетах с определением показателей МПК (минимальная подавляющая концентрация) и МБК (минимальная бактерицидная концентрация) согласно [13, 14].

Оценка антимикробной активности растворов и композиций на плотной среде (диско-диффузионный метод и метод геля-диффузии). Бактериальные культуры выращивали в жидкой питательной среде LB в течение 18–24 ч и стандартизовали до 10^6 клеток/мл. Подготовленную суспензию бактерий засеивали «сплошным» газоном на LB-агар в чашки Петри. Стерильные бумажные дис-

ки ($d = 6$ мм) накладывали на поверхность агара и пропитывали вышеперечисленными растворами и композициями (10 мкл), а также наносили капли аналогичного объема без диска. Далее посевы культивировали при 37 °С в течение 24 ч и оценивали антимикробный эффект по диаметру зоны ингибирования роста в мм.

Оценка антимикробной активности растворов и композиций в жидкой среде. Бактериальные культуры выращивали аналогично предыдущему методу. Бактериостатическое (минимальную подавляющую концентрацию, МПК) и бактерицидное (минимальную бактерицидную концентрацию, МБК) действие растворов солей металлов с добавлением ПАА и без такового изучали в лунках полистиролового иммунологического планшета традиционным методом, оценивая ОП₆₀₀ культур и их рост после посева на LB агар из лунок с отсутствием видимого роста бактерий. Диапазон концентраций растворов солей металлов в моноварианте и в композициях составил 0,01–5 %.

Статистика. Эксперименты проводили не менее чем в трех повторностях, рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. О достоверности различий между выборками судили по результатам *t*-теста (разница статистически достоверна при $p \leq 0,05$). Обработку данных проводили с использованием стандартных пакетов компьютерных программ Microsoft Office XP Excel и Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. Способность бактерий использовать ПАА в качестве ростового субстрата. Все исследованные референс-культуры бактерий не росли ни в одном из вариантов опыта (отсутствие видимого роста) в течение их недельной инкубации в жидкой среде N с добавлением ПАА (табл. 1). Это свидетельствует, что данные микроорганизмы не использовали ПАА в качестве единственного источника питания. Тем не менее в этих условиях бактериальные клетки сохраняли жизнеспособность в растворах ПАА вплоть до седьмых суток. Как следствие, при посеве на LBA наблюдали формирование колоний (данные не представлены). Рост культур зафиксирован на ПАА-пленках, сформированных на агаризованной среде N, но только на седьмые сутки экспозиции. Видимого роста на ПАА-пленках, сформированных на стекле и пластике, не обнаружено. Кроме того, клетки грамотрицательных бактерий не сохраняли жизнеспособность в этих условиях, в отличие от *S. aureus* (кроме ПАА «Праестол 2530»).

С целью детализации изучения возможности использования бактериями различных типов ПАА в качестве источника углеродного или азотного питания тест-культуры культивировали в лунках полистиролового планшета на жидкой среде N с ПАА и 0,1%-ной глюкозой как источником углерода, либо с 5 мМ хлоридом аммония как источником азота, а также с глюкозой и аммонием в качестве контроля. Аналогично предыдущему эксперименту рост бактерий не был

Таблица 1

Рост и жизнеспособность* бактерий на ПАА как единственном источнике питания в различных модельных системах

Вариант эксперимента	Штамм			
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
ПАА «Праестол 806»				
Жидкая среда N с аэрацией	-/-	-/-	-/-	-/-
Жидкая среда N без аэрации	-/-	-/-	-/-	-/-
Агар N	-/+	-/+	-/+	-/+
Стекло*	-	-	-	33 КОЕ/чашку
Пластик*	-	-	-	7 КОЕ/чашку
ПАА «Праестол 857»				
Жидкая среда N с аэрацией	-/-	-/-	-/-	-/-
Жидкая среда N без аэрации	-/-	-/-	-/-	-/-
Агар N	-/+	-/+	-/+	-/+
Стекло	-	-	-	12 КОЕ/чашку
Пластик	-	-	-	Без счета
ПАА «Праестол 2510»				
Жидкая среда N с аэрацией	-/-	-/-	-/-	-/-
Жидкая среда N без аэрации	-/-	-/-	-/-	-/-
Агар N	-/+	-/+	-/+	-/+
Стекло	-	-	-	3 КОЕ/чашку
Пластик	-	-	-	54 КОЕ/чашку
ПАА «Праестол 2530»				
Жидкая среда N с аэрацией	-/-	-/-	-/-	-/-
Жидкая среда N без аэрации	-/-	-/-	-/-	-/-
Агар N	-/+	-/+	-/+	-/+
Стекло	-	-	-	-
Пластик	-	-	-	-
Контроль (без добавления ПАА)				
Жидкая среда N	-/-	-/-	-/-	-/-
Агар N	-/+	-/+	-/+	-/+
Стекло**	+/-	+/-	+/-	+/-
Пластик**	-/-	-/-	+/-	+/-

Примечание: представлены результаты 3/7 дня эксперимента: «-» – отсутствие видимого роста, «+» – видимый рост; * – экспозиция один день, учет жизнеспособности на LBA после смыва с поверхности; ** – экспозиция 1/7 дней, учет на LBA после смыва с поверхности.

зафиксирован ни в одном из вариантов в жидкой минеральной среде с ПАА без дополнительных источников питания (рис. 1). Чаще бактерии росли на среде с ПАА и глюкозой, и в меньшем проценте случаев – на среде с добавлением хлорида аммония, это свидетельствует, что изученные акриловые полимеры могут быть использованы либо только как источники азота, либо как источники углерода. Статистический анализ полученных данных представлен в табл. 2.

Независимо от того, где применяются ПАА – в медицине или сельском хозяйстве, эти полимеры могут контактировать с различными микроорганизмами и подвергаться биodeградации. Большинство исследований по разложению ПАА, в которых подтверждается возможность использования этого полимера бактериями, проведены либо в почвенной среде, либо с почвенными штаммами микроорганизмов. Показано, что, несмотря на устойчивость полиакриламида к микробной деградации, он может использоваться бактериями в качестве источника энергии или азотного питания, что связано с

наличием у них амидазной активности [15–19]. Только в единичных работах указывается на возможность микробной деградации ПАА без дополнительных источников питания / энергии [20, 21]. Shanker et al. (1990) регистрировали, что добавление сульфата аммония в качестве дополнительного источника азота увеличивает способность к разложению акриламида [22]. Установлено, что в присутствии глюкозы этот процесс идет более активно. Предполагается, что бактерии, разлагающие ПАА, в большей мере гидролизуют боковые амидные группы полимера и в меньшей – расщепляют основную углеродную цепь [11]. Следует отметить, что микробные амидазы (например, ациламидогидролаза (КФ 3.5.1.4)) дезаминируют алифатические амиды до их карбоновых кислот и аммиака, и эта реакция является субстрат-специфической. Продукция амидазы рассматривается как видовой признак псевдомонад, а ацетамид входит в состав селективных сред для выделения и контроля чистоты культуры *P. aeruginosa* в клинической практике,

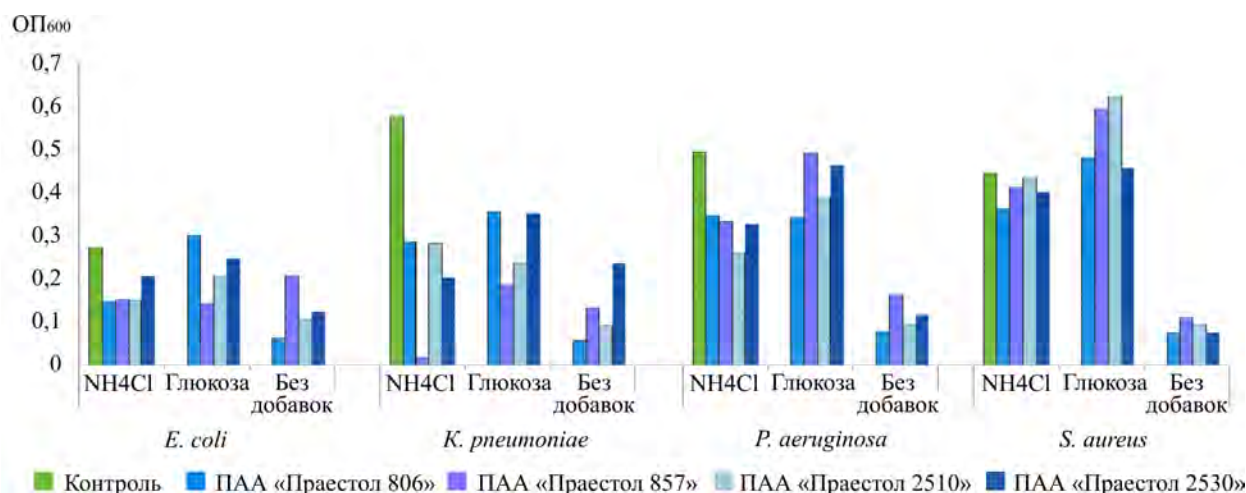


Рис. 1. Рост бактерий на ПАА как единственном субстрате либо источнике углеродного или азотного питания (без аэрации)

Таблица 2

Рост бактерий на ПАА как единственном субстрате либо источнике углеродного или азотного питания

Вариант эксперимента		Оптическая плотность, ед. (λ = 600)											
		A	E. coli		B	K. pneumoniae		C	P. aeruginosa		D	S. aureus	
ПАА «Праестол 806»													
N с аэрацией	NH ₄ Cl	1	0,201 ± 0,011	$p^{3,19,25,C,D}$	1	0,248 ± 0,116	$p^{25,D}$	1	0,364 ± 0,026	$p^{3,7,25,A}$	1	0,439 ± 0,045	$p^{3,A,B}$
	глюкоза	2	0,429 ± 0,201	p^3	2	0,439 ± 0,286		2	0,262 ± 0,130	p^{25}	2	0,375 ± 0,065	p^3
	без добавок	3	0,054 ± 0,017	$p^{1,2,15,25,C}$	3	0,052 ± 0,026	p^{21}	3	0,091 ± 0,002	$p^{1,15,25,A}$	3	0,088 ± 0,005	$p^{1,2}$
N без аэрации	NH ₄ Cl	4	0,147 ± 0,056	$p^{5,6,26,D}$	4	0,285 ± 0,236	p^{26}	4	0,346 ± 0,213		4	0,362 ± 0,016	$p^{5,6,16,22,A}$
	глюкоза	5	0,300 ± 0,096	$p^{4,6,11,26,D}$	5	0,355 ± 0,266		5	0,341 ± 0,247		5	0,480 ± 0,017	$p^{4,6,11,17,26,A}$
	без добавок	6	0,063 ± 0,025	$p^{4,5,12,24,26}$	6	0,058 ± 0,029	$p^{18,24,26}$	6	0,078 ± 0,001	$p^{12,26,D}$	6	0,074 ± 0,001	$p^{4,5,18,26,C}$
ПАА «Праестол 857»													
N с аэрацией	NH ₄ Cl	7	0,173 ± 0,042	$p^{9,25,D}$	7	0,109 ± 0,062	$p^{25,C,D}$	7	0,227 ± 0,049	$p^{19,25,B,D}$	7	0,379 ± 0,059	$p^{9,A,B,C}$
	глюкоза	8	0,296 ± 0,226	p^{25}	8	0,246 ± 0,131	p^{25}	8	0,261 ± 0,167		8	0,394 ± 0,027	p^9
	без добавок	9	0,082 ± 0,025	$p^{7,12,25}$	9	0,063 ± 0,002	$p^{12,25,C,D}$	9	0,093 ± 0,005	$p^{7,12,25,B}$	9	0,092 ± 0,016	$p^{7,8,12,25,B}$
N без аэрации	NH ₄ Cl	10	0,152 ± 0,032	$p^{26,D}$	10	0,0178 ± 0,072	$p^{26,D}$	10	0,333 ± 0,180		10	0,412 ± 0,036	$p^{11,12,A,B}$
	глюкоза	11	0,143 ± 0,016	$p^{5,26,D}$	11	0,187 ± 0,060	$p^{26,D}$	11	0,491 ± 0,211		11	0,593 ± 0,020	$p^{5,10,26,A,B}$
	без добавок	12	0,207 ± 0,055	$p^{6,9,26,D}$	12	0,133 ± 0,063	$p^{9,26}$	12	0,164 ± 0,034	$p^{6,9,26,D}$	12	0,110 ± 0,026	$p^{9,10,11,26,A,C}$
ПАА «Праестол 2510»													
N с аэрацией	NH ₄ Cl	13	0,166 ± 0,064	$p^{25,D}$	13	0,144 ± 0,082	$p^{25,C,D}$	13	0,251 ± 0,091	$p^{25,B}$	13	0,381 ± 0,076	$p^{15,A,B}$
	глюкоза	14	0,453 ± 0,203	$p^{15,17}$	14	0,578 ± 0,213	$p^{15,17,25}$	14	0,275 ± 0,109	$p^{17,25,D}$	14	0,486 ± 0,037	$p^{15,17,25,C}$
	без добавок	15	0,099 ± 0,006	$p^{3,14,25}$	15	0,093 ± 0,007	$p^{14,25,C}$	15	0,103 ± 0,006	$p^{3,25,B,D}$	15	0,097 ± 0,007	$p^{13,14,25,C}$
N без аэрации	NH ₄ Cl	16	0,150 ± 0,029	$p^{26,B,D}$	16	0,282 ± 0,025	$p^{18,25,A,D}$	16	0,260 ± 0,203	p^{26}	16	0,435 ± 0,017	$p^{4,26,A,B}$
	глюкоза	17	0,206 ± 0,077	$p^{14,26,D}$	17	0,238 ± 0,071	$p^{14,18,26,D}$	17	0,389 ± 0,255	p^{14}	17	0,622 ± 0,078	$p^{5,14,16,18,26,A,B}$
	без добавок	18	0,106 ± 0,037	p^{26}	18	0,093 ± 0,037	$p^{6,16,17,26}$	18	0,095 ± 0,014	p^{26}	18	0,095 ± 0,006	$p^{6,16,17,26}$
ПАА «Праестол 2530»													
N с аэрацией	NH ₄ Cl	19	0,124 ± 0,034	$p^{1,25,D}$	19	0,211 ± 0,094	$p^{25,D}$	19	0,228 ± 0,114	p^{25}	19	0,380 ± 0,028	$p^{21,A,B}$
	глюкоза	20	0,310 ± 0,265		20	0,374 ± 0,225		20	0,340 ± 0,135		20	0,392 ± 0,023	p^{21}
	без добавок	21	0,100 ± 0,041	p^{25}	21	0,104 ± 0,003	$p^{3,25}$	21	0,172 ± 0,061	p^{25}	21	0,108 ± 0,007	$p^{19,20,25}$
N без аэрации	NH ₄ Cl	22	0,206 ± 0,135	p^{26}	22	0,202 ± 0,016	$p^{24,26,C,D}$	22	0,326 ± 0,023	$p^{24,26,B,D}$	22	0,400 ± 0,008	$p^{4,23,24,B,C}$
	глюкоза	23	0,247 ± 0,166	p^{26}	23	0,352 ± 0,097		23	0,463 ± 0,138	p^{24}	23	0,456 ± 0,016	$p^{22,24}$
	без добавок	24	0,123 ± 0,011	$p^{6,26,B,D}$	24	0,236 ± 0,018	$p^{6,22,26,A,C,D}$	24	0,116 ± 0,021	$p^{6,22,23,26,B,D}$	24	0,075 ± 0,001	$p^{22,23,26,A,B,C}$
Контроль													
N с аэрацией	Глюкоза, NH ₄ Cl	25	0,391 ± 0,008	$p^{1,3,7,8,9,13,15,19,21}$	25	0,462 ± 0,012	$p^{1,3,7,8,9,13,15,19,21}$	25	0,452 ± 0,015	$p^{1,3,7,9,13,14,15,19,21,D}$	25	0,411 ± 0,051	$p^{9,14,15,21,D}$
N без аэрации	Глюкоза, NH ₄ Cl	26	0,272 ± 0,027	$p^{4,5,6,10,11,12,16,17,18,22,23,24,B,C,D}$	26	0,576 ± 0,032	$p^{4,6,10,11,12,16,17,18,22,24,A,C,D}$	26	0,493 ± 0,087	$p^{6,12,18,22,24,A,B,D}$	26	0,445 ± 0,034	$p^{5,6,11,12,16,17,18,24,A,B,C}$

Примечание: p^n – показатель достоверно отличается от варианта n (t -test).

а также при исследовании объектов окружающей среды в США (инструкция APHA по исследованию воды, 1995, Washington, DC). Среди продуцентов амидазы есть и другие виды бактерий, в том числе колонизирующие организм человека – *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Helicobacter pylori* [23–25]. Однако субстратная специфичность их амидаз и возможность реакции с акриламидом и ПАА не подтверждены, так как в

большинстве случаев эти бактерии продуцируют только ферменты, гидролизующие амидную связь между остатком N-ацетилмурамовой кислоты в гликановой цепи и L-аланином пептидной части пептидогликана клеточной стенки, например, N-ацетилмурамоил-L-аланин амидаза [24]. Хотя некоторые из них являются конститутивными, синтез амидазы *P. aeruginosa* индуцируется амидами через регуляторный белок, кодируемый *amiR*, тогда как

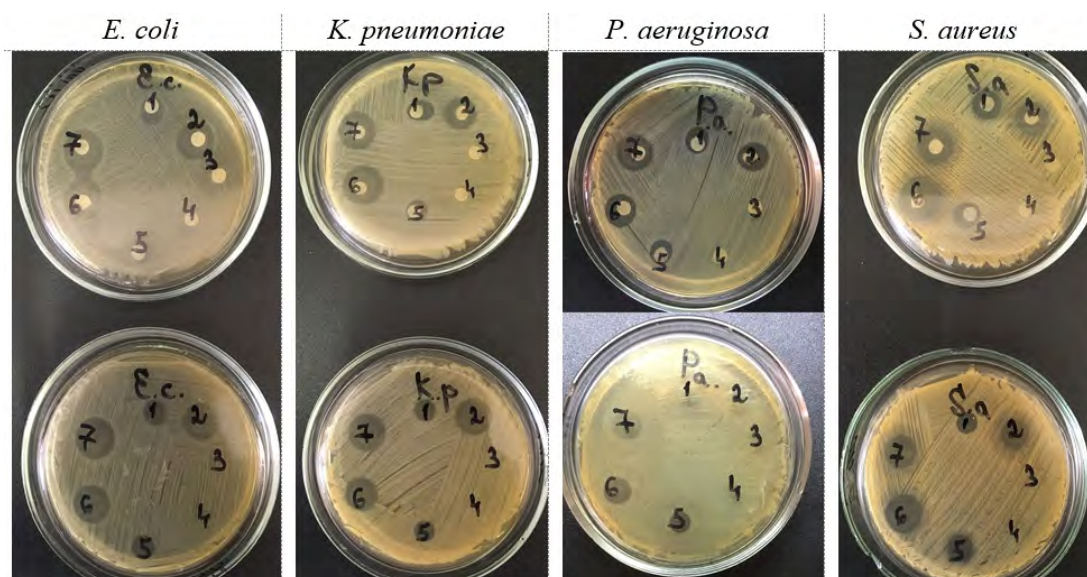


Рис. 2. Фото чашек с результатами одного из экспериментов по определению антибактериального действия растворов диско-диффузионным методом (верх) и с капельным нанесением (низ): 1 – 5%-ный раствор CuSO_4 , 2 – 5%-ный раствор ZnSO_4 , 3 – 0,075%-ный ПАА «Праестол 857»; 4 – 0,075%-ный ПАА «Праестол 2530», 5 – композиция CuSO_4 + ПАА «Праестол 857»; 6 – композиция ZnSO_4 + ПАА «Праестол 857»; 7 – ZnSO_4 + ПАА «Праестол 2530»

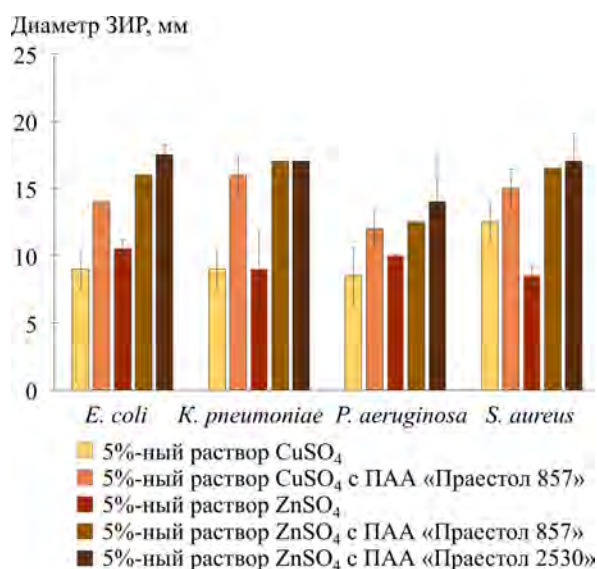


Рис. 3. Антимикробная активность растворов солей Cu и Zn в комбинации с ПАА и без их добавления (диаметр ЗИР – диаметр зон подавления роста, капельный метод)

amiC отрицательно регулирует экспрессию этого фермента [26]. Клеточный механизм индукции амидазы полиакриламидами не ясен, так как полимер слишком велик, чтобы проникать в бактериальные клетки и действовать как прямой индуктор. Можно полагать, что более высокие ростовые показатели в вариантах с ПАА и дополнительным источником углерода / азота связаны с высвобождением углерода / азота из боковых амидных (катионные ПАА) и карбоксильных групп (анионные ПАА). Интересно, что ПАА были предложены Н.Н. Tuson et al. (2012) как альтернатива агар-агару

для изучения роста бактерий на плотных питательных средах. Так, большинство грамотрицательных (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium и *Serratia marcescens* ATCC) и грамположительных (*B. subtilis*, *S. epidermidis*) штаммов бактерий росли на ПАА-гелях, сополимеризованных с акриловой кислотой, но показатель оптической плотности культур (OD_{595}) не превышал 0,3 ОЕ [27]. Данные, свидетельствующие, что представители клинически значимых микроорганизмов не используют ПАА в качестве единственного источника питания, а также медленные темпы их роста на среде с добавлением других субстратов, позволили перейти к следующему этапу исследования – оценке антимикробной активности полимерных металокомпозиций.

Оценка антимикробной активности металокомпозиций диско-диффузионным методом и методом гель-диффузии. Определена антибактериальная активность 5%-ных растворов сульфатов Cu и Zn в комбинации с ПАА «Праестол 857» и ПАА «Праестол 2530» в отношении тест-культур. Как и следовало ожидать, растворы полиакриламидов не оказывали влияния на бактерии, тогда как растворы сульфата Cu и Zn подавляли рост представителей всех исследованных видов с более выраженным действием 5%-ного раствора ZnSO_4 (t -test; $p = 0,019$) (рис. 2, 3).

Следует отметить, что добавление полимеров к раствору ZnSO_4 достоверно увеличивало зону подавления роста бактерий (t -test; $p = 0,030$ и $p = 0,025$ для ПАА «Праестол 857» и ПАА «Праестол 2530» соответственно). По-видимому, увеличение зон ингибирования роста бактерий в вариантах «соль металла + ПАА» связано с расширением площади по-

крытия поверхности агара металлическим компози-
том при обоих типах его нанесения. При этом сле-
дует отметить, что антибактериальный эффект ком-
позиции $ZnSO_4$ с ПАА «Праестол 2530» был не-
сколько более выражен, чем с ПАА «Праестол 857»,
хотя и различия статистически не значимы.

**Оценка антимикробной активности в жид-
кой среде.** Для оценки влияния полимеров на анти-
бактериальную активность солей, увеличение кото-
рой выявлено на агаризованной среде, проведено
определение МПК и МБК растворов солей металлов
и четырех металлокомпозиций на жидкой питатель-
ной среде (табл. 3). Как и следовало ожидать, соли
обоих металлов ингибировали рост и жизнеспособ-
ность всех изученных микроорганизмов, при этом и
МПК, и МБК сульфата цинка в большинстве случаев
были на 1–2 разведения меньше, чем у сульфата
меди. Показатели МПК солей металлов во всех ва-
риантах составили не более 0,16 %. Жизнеспособ-
ность бактерий в основном подавлялась при концен-
трации солей на одно или два разведения (для
P. aeruginosa), превышающие МПК. Следует отме-
тить и выраженную бактерицидную активность
(МБК/МПК = 1) сульфата меди в отношении *E. coli*
и *K. pneumoniae*. Добавление в среду ПАА в основ-
ном не влияло на антибактериальное действие солей
металлов. Отмечено увеличение показателей МПК и
МБК для ряда культур, но только в варианте с до-
бавлением $ZnSO_4$. Что касается зависимости анти-
бактериального действия от типа полимера в данных
условиях, то показатели МПК и МБК были выше
при добавлении в среду ПАА «Праестол 2530». В
ряде случаев зарегистрирована индукция антибак-
териального действия для солей меди.

Известно, что микроорганизмы чувствительны
к воздействию солей тяжелых металлов, и поэтому
последние активно используются для лечения неко-
торых инфекционных заболеваний человека и жи-
вотных. Ингибирование роста бактерий ионами ме-
таллов связано с различными метаболическими про-
цессами в прокариотических клетках, в том числе:
с нарушением функции белков, продукцией актив-
ных форм кислорода и истощением антиоксидантов,
а также с повреждением мембраны и генотоксично-

стью [28]. Механизмы и уровни токсичности метал-
ла варьируются у представителей различных таксо-
нов. Так, в работе A. Singh et al. (2015) продемонст-
рирована высокая чувствительность *E. coli*, *S. aureus*
и *K. pneumoniae* к солям цинка, при этом первые два
представителя были более чувствительны по срав-
нению с *K. pneumoniae*, к тому же сульфат Zn в кон-
центрации 10 мМ полностью подавлял рост трех
штаммов бактерий [13]. Эти данные согласуются
с наблюдениями D. Chudobova et al. (2015) [29] и с
нашими исследованиями: показатели МПК $ZnSO_4$
для всех изученных штаммов не превышали 0,08 %
(соответствует 5 мМ). В большинстве работ показан-
о, что соли Cu менее губительны для бактерий, чем
соли Zn, хотя описаны также одинаково толерант-
ные штаммы. Так, С.Б. Чекнев и соавт. (2015) вы-
явили, что ингибирующее действие сульфата цинка
в отношении бактерий *S. aureus* в 1,3–1,6 раза пре-
восходило эффекты сульфата меди, тогда как в
культуре *P. aeruginosa* антибактериальное действие
сульфата меди сопоставимо с эффектами сульфата
цинка [7]. В отношении стафилококков сходные
данные показаны и в исследованиях Н. Хуе et al.
(2015) – МПК солей Zn и Cu для штаммов, изолиро-
ванных от животных, отличались в 2 раза и состави-
ли 2 и 4 мМ соответственно [30].

Исследователи сходятся во мнении, что тща-
тельная очистка и дезинфекция поверхностей внут-
рибольничной среды в значительной мере снижают
риски возникновения инфекции и являются важны-
ми элементами эффективных программ профилак-
тики. Однако традиционная дезинфекция в стацио-
нарах не всегда оптимальна, этот процесс требует
оптимизации, в том числе и за счет новых методов
обработки, позволяющих пролонгировать действие
биоцидов [31]. Одним из таких подходов может
быть использование пленочных дезинфектантов,
представляющих собой композиции из традицион-
ных антибактериальных веществ и полимера, обес-
печивающего длительную сохранность биоцида на
поверхности. Учитывая, что добавление в среду
ПАА существенно не влияло на бактериостатиче-
ское и бактерицидное действие солей металлов (за-
фиксированное в единичных случаях некоторое

Таблица 3

Показатели МПК и МБК растворов $CuSO_4$, $ZnSO_4$ и их композиций с ПАА в отношении исследуемых
штаммов микроорганизмов

Вариант	Штамм							
	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>S. aureus</i>	
	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
$CuSO_4$	0,08	0,16	0,16	0,16	0,16	0,31	0,08	0,16
$ZnSO_4$	0,02	0,04	0,04	0,08	0,08	0,31	0,02	0,08
$CuSO_4$, ПАА* «Праестол 857»	0,08	0,16	0,08	0,16	0,16	0,63	0,08	0,16
$CuSO_4$, ПАА «Праестол 2530»	0,08	0,16	0,08	0,16	0,16	0,63	0,08	0,16
$ZnSO_4$, ПАА «Праестол 857»	0,02	0,08	0,08	0,16	0,08	0,31	0,02	0,04
$ZnSO_4$, ПАА «Праестол 2530»	0,04	0,16	0,04	0,16	0,08	0,31	0,04	0,31

Примечание: ПАА во всех вариантах в концентрации 0,075 %. Представлены результаты четырех сходных
по показателям экспериментов из шести.

снижение может быть обусловлено погрешностями при подготовке разведений в густой среде ПАА), а при его нанесении на поверхность агара выявлено достоверное увеличение зоны ингибирования, можно сделать вывод, что представленная стратегия представляется перспективной.

Выводы. Обеспечение своевременных и эффективных санитарных и противоэпидемических мероприятий в медицинских учреждениях является важнейшей задачей по охране здоровья населения. Разработка и апробация новых дезинфицирующих средств пролонгированного действия в отношении возбудителей инфекционных заболеваний представляется насущной проблемой. Не случайно это направление научной деятельности – «Медицина и технологии живых систем, создание новых лекарственных препаратов, биомедицинские технологии жизнеобеспечения и защиты человека» – отражено в указе губернатора Пермского края от 1 ноября 2010 г. № 83 «Об основных направлениях научной и научно-технической политики Пермского края».

Нами выявлена антибактериальная активность растворов сульфатов Cu и Zn в комбинации с ПАА в отношении референс-штаммов наиболее распространенных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Все культуры бактерий не использовали ПАА в качестве единственного источника питания при росте в жидкой минеральной среде и на ПАА-пленках, сформированных на стекле и пластике. Вероятно, одной из причин является высокая токсичность ПАА и продуктов их биотрансформации, а также отсутствие механизма утилизации высокомолекулярных соединений у изученных клинически значимых штаммов бактерий. В большинстве случаев культуры могли расти на данных субстратах только при добавлении в среду глюкозы. Выявлено, что на микроорганизмы, культивируемые на твердых и жидких питательных средах, более выраженное ингибирующее действие оказывал 5%-ный раствор $ZnSO_4$.

Добавление полимеров ПАА «Праестол 857» и ПАА «Праестол 2530» к растворам металлов достоверно увеличивало диаметр зоны подавления роста бактерий на агаризованной среде. Данный эффект может быть связан с увеличением площади покрытия поверхности металлическим композитом, что подтверждает перспективность использования изученных композиций для дезинфекции. В жидкой среде соли обоих металлов ингибировали рост и жизнеспособность всех изученных микроорганизмов уже в концентрации 0,16 % и меньше. Добавление в среду ПАА «Праестол 2530» несколько снижало антибактериальное действие солей металлов, при этом ПАА «Праестол 857» практически не влиял на бактериостатическое и бактерицидное действие солей металлов.

Таким образом, полученные композитные растворы, где в качестве антибактериального компонента выступают $CuSO_4$ или $ZnSO_4$, иммобилизованные на матрице ПАА, потенциально могут быть использованы для дезинфекции объектов внутрибольничной среды и существенно снижать риски возникновения инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. Дальнейшие исследования будут направлены на изучение эффективности созданных дезинфицирующих композиций в отношении клинически значимых видов бактерий с использованием различных типов абиотических поверхностей, имитирующих поверхности медицинского оборудования, мебели и т.д., для определения возможности их применения для снижения риска развития нозокомиальных инфекций.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Пермского края в рамках научного проекта № С-26/542 от 18.03.2021 г. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Исследования материалов и веществ» ПФИЦ УрО РАН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Thakali A., MacRae J.D. A review of chemical and microbial contamination in food: What are the threats to a circular food system? // *Environ. Res.* – 2021. – Vol. 194. – P. 110635. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110635
2. Khan H.A., Baig F.K., Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance // *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* – 2017. – Vol. 7, № 5. – P. 478–482. DOI: 10.1016/j.apjtb.2017.01.019
3. Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address contaminated surfaces in hospital settings / J.A. Otter, S. Yezli, J.A.G. Salkeld, G.L. French // *Am. J. Infect. Control.* – 2013. – Vol. 41, № 5. – P. S6–S11. DOI: 10.1016/j.ajic.2012.12.004
4. Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide, 2nd ed. / ed. by G. Duce, J. Fabry, L. Nicolle [Электронный ресурс]. – Geneva: WHO, 2002. – 64 p. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67350/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.12.pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата обращения: 07.12.2022).
5. Patient safety related to microbiological contamination of the environment of a multi-profile clinical hospital / M. Robakowska, M. Bronk, A. Tyrańska-Fobke, D. Ślęzak, J. Kraszewski, Ł. Balwicki // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 3844. DOI: 10.3390/ijerph18073844
6. Reduced susceptibility and increased resistance of bacteria against disinfectants: a systematic review / U. Rozman, M. Pušnik, S. Kmetec, D. Duh, S. Šostar Turk // *Microorganisms.* – 2021. – Vol. 9, № 12. – P. 2550. DOI: 10.3390/microorganisms9122550
7. Торможение роста бактерий в культурах *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* в присутствии катионов меди и цинка / С.Б. Чекнев, Е.И. Вострова, М.А. Апрессова, Л.С. Писковская, А.В. Востров // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 2015. – № 2. – С. 9–17.
8. Concentration ranges of antibacterial cations for showing the highest antibacterial efficacy but the least cytotoxicity against mammalian cells: implications for a new antibacterial mechanism / C. Ning, X. Wang, L. Li, Y. Zhu, M. Li, P. Yu, L. Zhou, Z. Zhou [et al.] // *Chem. Res. Toxicol.* – 2015. – Vol. 28, № 9. – P. 1815–1822. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.5b00258

9. Role of copper in reducing hospital environment contamination / A.L. Casey, D. Adams, T.J. Karpanen, P.A. Lambert, B.D. Cookson, P. Nightingale, L. Miruszenko, R. Shillam [et al.] // J. Hosp. Infect. – 2010. – Vol. 74, № 1. – P. 72–77. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.08.018
10. Jaiswal S., McHale P., Duffy B. Preparation and rapid analysis of antibacterial silver, copper and zinc doped sol-gel surfaces // Colloids Surf. B. Biointerfaces. – 2012. – Vol. 94. – P. 170–176. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2012.01.035
11. Transfer and degradation of polyacrylamide-based flocculants in hydrosystems: a review / A.-G. Guezennec, C. Michel, K. Bru, S. Touzé, N. Desroche, I. Mnif, M. Motelica-Heino // Environ. Sci. Pollut. Res. – 2015. – Vol. 22, № 9. – P. 6390–6406. DOI: 10.1007/s11356-014-3556-6
12. Fahmy A., Jácóme L.A., Schönhals A. Effect of silver nanoparticles on the dielectric properties and the homogeneity of plasma poly (acrylic acid) thin films // J. Phys. Chem. C. – 2020. – Vol. 124, № 41. – P. 22817–22826. DOI: 10.1021/acs.jpcc.0c06712
13. Resistance of heavy metals on some pathogenic bacterial species / A. Singh, M. Mishra, P. Tripathi, S. Sachan // Afr. J. Microbiol. Res. – 2015. – Vol. 9, № 16. – P. 1162–1164. DOI: 10.5897/AJMR2014.7344
14. Alsaadi L.A.S. Heavy metals tolerance and antibiotics susceptibility profiles of *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical sources in Baquba city // Diyala Journal for Pure Science. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 130–144. DOI: 10.24237/djps.1301.136A
15. Polyacrylamide as an organic nitrogen source for soil microorganisms with potential effects on inorganic soil nitrogen in agricultural soil / J.L. Kay-Shoemaker, M.E. Watwood, R.D. Lentz, R.E. Sojka // Soil Biol. Biochem. – 1998. – Vol. 30, № 8/9. – P. 1045–1052.
16. Polyacrylamide as a substrate for microbial amidase in culture and soil / J.L. Kay-Shoemaker, M.E. Watwood, R.E. Sojka, R.D. Lentz // Soil Biol. Biochem. – 1998. – Vol. 30, № 13. – P. 1647–1654.
17. Biodegradation of polyacrylamide by bacteria isolated from activated sludge and oil-contaminated soil / Q. Wen, Z. Chen, Y. Zhao, H. Zhang, Y. Feng // J. Hazard. Mater. – 2010. – Vol. 175, № 1–3. – P. 955–959. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2009.10.102
18. Максимов Ю.Г., Горшкова А.А., Демаков В.А. Биодegradация полиакриламидов почвенной микрофлорой и штаммами амидазосодержащих бактерий // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2017. – № 2. – С. 200–204.
19. Выделение и оценка деструктивной активности микроорганизмов, утилизирующих акриловые полимеры / Р.Б. Сипулинов, Ю.В. Карагайчева, Т.Н. Козулина, С.М. Рогачева, М.И. Отраднова // Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. Серия: Биология, химия. – 2014. – Т. 27 (66), № 2. – С. 150–156.
20. Isolation and characterization of polyacrylamide-degrading bacteria from dewatered sludge / F. Yu, R. Fu, Y. Xie, W. Chen // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2015. – Vol. 12, № 4. – P. 4214–4230. DOI: 10.3390/ijerph120404214
21. Isolation of polyacrylamide-degrading microorganisms from soil / H. Matsuoka, F. Ishimura, T. Takeda, M. Hikuma // Biotech. Bioproc. Eng. – 2002. – Vol. 7, № 5. – P. 327–330. DOI: 10.1007/BF02932844
22. Shanker R., Ramakrishna C., Seth P.K. Microbial degradation of acrylamide monomer // Arch. Microbiol. – 1990. – Vol. 154, № 2. – P. 192–198. DOI: 10.1007/BF00423332
23. Physical, biochemical, and immunological characterization of a thermostable amidase from *Klebsiella pneumoniae* NCTR 1 / M.S. Nawaz, A.A. Khan, D. Bhattacharayya, P.H. Siitonen, C.E. Cerniglia // J. Bacteriol. – 1996. – Vol. 178, № 8. – P. 2397–2401. DOI: 10.1128/jb.178.8.2397-2401.1996
24. Petka K., Tarko T., Duda-Chodak A. Is acrylamide as harmful as we think? A new look at the impact of acrylamide on the viability of beneficial intestinal bacteria of the genus *Lactobacillus* // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 4. – P. 1157. DOI: 10.3390/nu12041157
25. Structure-function analysis of *Staphylococcus aureus* amidase reveals the determinants of peptidoglycan recognition and cleavage / F.M. Büttner, S. Zoll, M. Nega, F. Götz, T. Stehle // J. Biol. Chem. – 2014. – Vol. 289, № 16. – P. 11083–11094. DOI: 10.1074/jbc.M114.557306
26. Wilson S.A., Drew R.E. Transcriptional analysis of the amidase operon from *Pseudomonas aeruginosa* // J. Bacteriol. – 1995. – Vol. 177, № 11. – P. 3052–3057. DOI: 10.1128/jb.177.11.3052-3057.1995
27. Tuson H.H., Renner L.D., Weibel D.B. Polyacrylamide hydrogels as substrates for studying bacteria // Chem. Commun. (Camb.). – 2012. – Vol. 48, № 10. – P. 1595–1597. DOI: 10.1039/C1CC14705F
28. Yazdankhah S., Skjerve E., Wasteson Y. Antimicrobial resistance due to the content of potentially toxic metals in soil and fertilizing products // Microb. Ecol. Health Dis. – 2018. – Vol. 29, № 1. – P. 1548248. DOI: 10.1080/16512235.2018.1548248
29. Effect of ampicillin, streptomycin, penicillin and tetracycline on metal resistant and non-resistant *Staphylococcus aureus* / D. Chudobova, S. Dostalova, I. Blazkova, P. Michalek, B. Ruttkay-Nedecky, M. Sklenar, L. Nejdil, J. Kudr [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2014. – Vol. 11, № 3. – P. 3233–3255. DOI: 10.3390/ijerph110303233
30. Coexistence of heavy metal and antibiotic resistance within a novel composite staphylococcal cassette chromosome in a *Staphylococcus haemolyticus* isolate from bovine mastitis milk / H. Xue, Z. Wu, L. Li, F. Li, Y. Wang, X. Zhao // Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – Vol. 59, № 9. – P. 5788–5792. DOI: 10.1128/AAC.04831-14
31. Boyce J.M. Modern technologies for improving cleaning and disinfection of environmental surfaces in hospitals // Antimicrob. Resist. Infect. Control. – 2016. – Vol. 5. – P. 10. DOI: 10.1186/s13756-016-0111-x

Изучение возможности использования водных композиций полиакриламида с катионами цинка и меди для снижения рисков микробной контаминации объектов внутрибольничной среды / М.В. Кузнецова, Е.В. Афанасьевская, Н.В. Николаева, Э.С. Горовиц, А.С. Аверкина, И.Н. Феклистова, В.А. Вальцифер // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 85–96. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.09



Research article

USE OF AQUEOUS COMPOSITIONS OF POLYACRYLAMIDE WITH ZINC AND COPPER CATIONS AS A POSSIBLE WAY TO REDUCE THE RISKS OF MICROBIAL CONTAMINATION IN OBJECTS IN THE HOSPITAL ENVIRONMENT

M.V. Kuznetsova^{1,2}, E.V. Afanasievskaya², N.V. Nikolaeva², E.S. Gorovitz², A.S. Averkina³, I.N. Feklistova⁴, V.A. Valtsifer³

¹Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of Ural Branch of Russian Academy of Sciences – affiliation of Perm Federal Research Centre of Ural Branch of RAS, 13 Goleva Str., Perm, 614081, Russian Federation

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

³Institute of Technical Chemistry of Ural Branch of Russian Academy of Sciences – affiliation of Perm Federal Research Centre of Ural Branch of RAS, 3 Akademika Koroleva Str., Perm, 613013, Russian Federation

⁴Belarusian State University, 4 Nezavisimosti Ave., Minsk, 220030, Belarus

Microbial contamination means that infectious agents are identified on objects in the hospital environment. This serious issue is the most significant for healthcare organizations. Covering abiotic surfaces with a thin polymer film can be a promising way to fight against microbial adhesion and colonization. This film acts as a depot of an antibacterial substance.

In this study, our aim was to investigate antimicrobial effects of new water compositions of polyacrylamides (PAM) with CuSO₄ and ZnSO₄.

We examined antibacterial activity of 5%-solutions of CuSO₄ and ZnSO₄ and their compositions with various PAM types in a concentration equal to 0.075 % against such reference cultures as Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, and Staphylococcus aureus. We estimated use of PAM as a growth substrate as well as antimicrobial activity of the analyzed solutions and compositions in agar and liquid nutrient media.

As a result, we established that bacterial cultures did not use PAM as sole nutrition source when growing in a liquid mineral medium and on PAM-films covering glass and plastic surfaces. More apparent inhibitory effects were produced on microorganisms cultivated on solid and liquid nutrient media by 5%-solution of ZnSO₄. When PAM Praestol 857 and PAM Praestol were added to solutions of Cu²⁺ and Zn²⁺ cations, it resulted in an authentic increase in a diameter of a zone with inhibited bacterial growth in the agar medium. In the liquid medium, salts of both metals inhibited the growth and viability of all the analyzed microorganisms already in a concentration equal to 0.16 % or lower. Adding PAM Praestol 2530 led to a slight decrease in antibacterial efficiency of the examined metal salts whereas PAM Praestol 857 had practically no influence on bacteriostatic and bactericidal effects produced by them.

Therefore, use of the obtained composite solutions where CuSO₄ or ZnSO₄, immobilized on a PAM matrix act as an antibacterial component seems a promising way to disinfect objects in the hospital environment. This can significantly reduce risks of hospital-acquired infections.

Keywords: risks of microbial contamination, CuSO₄, ZnSO₄, polyacrylamides (PAM), antimicrobial solutions, antimicrobial activity, hospital environment.

© Kuznetsova M.V., Afanasievskaya E.V., Nikolaeva N.V., Gorovitz E.S., Averkina A.S., Feklistova I.N., Valtsifer V.A., 2023

Marina V. Kuznetsova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Laboratory for Molecular Biotechnology; Professor of Microbiology and Virology Department (e-mail: mar@iegm.ru; tel.: +7 (342) 212-44-76; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2448-4823>).

Elizaveta V. Afanasievskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Microbiology and Virology Department (e-mail: lizavika@mail.ru; tel.: +7 (342) 36-44-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3498-6459>).

Nina V. Nikolaeva – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of Microbiology and Virology Department (e-mail: solomonika.ya@yandex.ru; tel.: +7 (342) 36-44-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6799-5503>).

Eduard S. Gorovitz – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Microbiology and Virology Department (e-mail: eduard.gorovitz@mail.ru; tel.: +7 (342) 36-44-85; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4320-8672>).

Anastasiia S. Averkina – Candidate of Technical Sciences, researcher at the Laboratory of Multiphase Disperse Systems (e-mail: Averkina_A_S_ITChUBRAS59@mail.ru; tel.: +7 (342) 237-82-81; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6833-2867>).

Iryna N. Feklistova – Candidate of Biological Sciences, Head of the Research Laboratory for Molecular Genetics and Biotechnology (e-mail: feklstiva@bsu.by; tel.: +375 (17) 209-58-86; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8669-3666>).

Viktor A. Valtsifer – Doctor of Technical Sciences, Professor, Deputy Director responsible for research work (e-mail: valtsifer.v@itcras.ru; tel.: +7 (342) 237-82-50; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8671-739X>).

References

1. Thakali A., MacRae J.D. A review of chemical and microbial contamination in food: What are the threats to a circular food system? *Environ. Res.*, 2021, vol. 194, pp. 110635. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110635
2. Khan H.A., Baig F.K., Mehboob R. Nosocomial infections. Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, 2017, vol. 7, no. 5, pp. 478–482. DOI: 10.1016/j.apjtb.2017.01.019
3. Otter J.A., Yezli S., Salkeld J.A.G., French G.L. Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address contaminated surfaces in hospital settings. *Am. J. Infect. Control.*, 2013, vol. 41, no. 5, pp. S6–S11. DOI: 10.1016/j.ajic.2012.12.004
4. Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide, 2nd ed. In: G. Duce, J. Fabry, L. Nicolle eds. Geneva, WHO, 2002, 64 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67350/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.12.pdf?sequence=1&isAllowed=y (December 07, 2022).
5. Robakowska M., Bronk M., Tyrańska-Fobke A., Ślęzak D., Kraszewski J., Balwicki Ł. Patient Safety Related to Microbiological Contamination of the Environment of a Multi-Profile Clinical Hospital. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 7, pp. 3844. DOI: 10.3390/ijerph18073844
6. Rozman U., Pušnik M., Kmetec S., Duh D., Šostar Turk S. Reduced Susceptibility and Increased Resistance of Bacteria against Disinfectants: A Systematic Review. *Microorganisms*, 2021, vol. 9, no. 12, pp. 2550. DOI: 10.3390/microorganisms9122550
7. Cheknev S.B., Vostrova E.I., Apresova M.A., Piskovskaya L.S., Vostrov A.V. Deceleration of bacterial growth in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* cultures in the presence of copper and zinc cations. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2015, no. 2, pp. 9–17 (in Russian).
8. Ning C., Wang X., Li L., Zhu Y., Li M., Yu P., Zhou L., Zhou Z. [et al.]. Concentration ranges of antibacterial cations for showing the highest antibacterial efficacy but the least cytotoxicity against mammalian cells: implications for a new antibacterial mechanism. *Chem. Res. Toxicol.*, 2015, vol. 28, no. 9, pp. 1815–1822. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.5b00258
9. Casey A.L., Adams D., Karpanen T.J., Lambert P.A., Cookson B.D., Nightingale P., Miruszenko L., Shillam R. [et al.]. Role of copper in reducing hospital environment contamination. *J. Hosp. Infect.*, 2010, vol. 74, no. 1, pp. 72–77. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.08.018
10. Jaiswal S., McHale P., Duffy B. Preparation and rapid analysis of antibacterial silver, copper and zinc doped sol-gel surfaces. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2012, vol. 94, pp. 170–176. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2012.01.035
11. Guezennec A.-G., Michel C., Bru K., Touzé S., Desroche N. Transfer and degradation of polyacrylamide-based flocculants in hydrosystems: a review. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 2015, vol. 22, no. 9, pp. 6390–6406. DOI: 10.1007/s11356-014-3556-6
12. Fahmy A., Jâcome L.A., Schönhals A. Effect of Silver Nanoparticles on the Dielectric Properties and the Homogeneity of Plasma Polyacrylic Acid Thin Films. *J. Phys. Chem.*, 2020, vol. 124, no. 41, pp. 22817–22826. DOI: 10.1021/acs.jpcc.0c06712
13. Singh A., Mishra M., Tripathi P., Sachan S. Resistance of heavy metals on some pathogenic bacterial species. *Afr. J. Microbiol. Res.*, 2015, vol. 9, no. 16, pp. 1162–1164. DOI: 10.5897/AJMR2014.7344
14. Alsaadi L.A.S. Heavy metals tolerance and antibiotics susceptibility profiles of *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical sources in Baquba city. *Diyala Journal for Pure Science*, 2017, vol. 13, no. 1, pp. 130–144. DOI: 10.24237/djps.1301.136A
15. Kay-Shoemaker J.L., Watwood M.E., Lentz R.D., Sojka R.E. Polyacrylamide as an organic nitrogen source for soil microorganisms with potential effects on inorganic soil nitrogen in agricultural soil. *Soil Biol. Biochem.*, 1998, vol. 30, no. 8/9, pp. 1045–1052.
16. Kay-Shoemaker J.L., Watwood M.E., Sojka R.E., Lentz R.D. Polyacrylamide as a substrate for microbial amidase in culture and soil. *Soil Biol. Biochem.*, 1998, vol. 30, no. 13, pp. 1647–1654.
17. Wen Q., Chen Z., Zhao Y., Zhang H., Feng Y. Biodegradation of polyacrylamide by bacteria isolated from activated sludge and oil-contaminated soil. *J. Hazard. Mater.*, 2010, vol. 175, no. 1–3, pp. 955–959. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2009.10.102
18. Maksimova Yu.G., Gorshkova A.A., Demakov V.A. Polyacrylamide biodegradation by soil microflora and bacteria containing amidase. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Biologiya*, 2017, no. 2, pp. 200–204 (in Russian).
19. Sipulinov R.B., Karagaicheva Yu.V., Kozulina T.N., Rogacheva S.M., Otradnova M.I. Vydelenie i otsenka destruktivnoi aktivnosti mikroorganizmov, utiliziruyushchikh akrilovye polimery [Isolation and assessment of the destructive activity of microorganisms utilizing acrylic polymers]. *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Seriya: Biologiya, khimiya*, 2014, vol. 27 (66), no. 2, pp. 150–156 (in Russian).
20. Yu F., Fu R., Xie Y., Chen W. Isolation and characterization of polyacrylamide-degrading bacteria from dewatered sludge. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2015, vol. 12, no. 4, pp. 4214–4230. DOI: 10.3390/ijerph120404214
21. Matsuoka H., Ishimura F., Takeda T., Hikuma M. Isolation of polyacrylamide-degrading microorganisms from soil. *Biotech. Bioproc. Eng.*, 2002, vol. 7, no. 5, pp. 327–330. DOI: 10.1007/BF02932844
22. Shanker R., Ramakrishna C., Seth P.K. Microbial degradation of acrylamide monomer. *Arch. Microbiol.*, 1990, vol. 154, no. 2, pp. 192–198. DOI: 10.1007/BF00423332
23. Nawaz M.S., Khan A.A., Bhattacharayya D., Siitonen P.H., Cerniglia C.E. Physical, biochemical, and immunological characterization of a thermostable amidase from *Klebsiella pneumoniae* NCTR 1. *J. Bacteriol.*, 1996, vol. 178, no. 8, pp. 2397–2401. DOI: 10.1128/jb.178.8.2397-2401.1996
24. Petka K., Tarko T., Duda-Chodak A. Is Acrylamide as Harmful as We Think? A New Look at the Impact of Acrylamide on the Viability of Beneficial Intestinal Bacteria of the Genus *Lactobacillus*. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 1157. DOI: 10.3390/nu12041157
25. Büttner F.M., Zoll S., Nega M., Götz F., Stehle T. Structure-function analysis of *Staphylococcus aureus* amidase reveals the determinants of peptidoglycan recognition and cleavage. *J. Biol. Chem.*, 2014, vol. 289, no. 16, pp. 11083–11094. DOI: 10.1074/jbc.M114.557306

26. Wilson S.A., Drew R.E. Transcriptional analysis of the amidase operon from *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.*, 1995, vol. 177, no. 11, pp. 3052–3057. DOI: 10.1128/jb.177.11.3052-3057.1995
27. Tuson H.H., Renner L.D., Weibel D.B. Polyacrylamide hydrogels as substrates for studying bacteria. *Chem. Commun. (Camb.)*, 2012, vol. 48, no. 10, pp. 1595–1597. DOI: 10.1039/C1CC14705F
28. Yazdankhah S., Skjerve E., Wasteson Y. Antimicrobial resistance due to the content of potentially toxic metals in soil and fertilizing products. *Microb. Ecol. Health Dis.*, 2018, vol. 29, no. 1, pp. 1548248. DOI: 10.1080/16512235.2018.1548248
29. Chudobova D., Dostalova S., Blazkova I., Michalek P., Ruttkay-Nedecky B., Sklenar M., Nejdl L., Kudr J. [et al.]. Effect of ampicillin, streptomycin, penicillin and tetracycline on metal resistant and non-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2014, vol. 11, no. 3, pp. 3233–3255. DOI: 10.3390/ijerph110303233
30. Xue H., Wu Z., Li L., Li F., Wang Y., Zhao X. Coexistence of heavy metal and antibiotic resistance within a novel composite staphylococcal cassette chromosome in a *Staphylococcus haemolyticus* isolate from bovine mastitis milk. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 9, pp. 5788–5792. DOI: 10.1128/AAC.04831-14
31. Boyce J.M. Modern technologies for improving cleaning and disinfection of environmental surfaces in hospitals. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, 2016, vol. 5, pp. 10. DOI: 10.1186/s13756-016-0111-x

Kuznetsova M.V., Afanasievskaya E.V., Nikolaeva N.V., Gorovitz E.S., Averkina A.S., Feklistova I.N., Valtsifer V.A. Use of aqueous compositions of polyacrylamide with zinc and copper cations as a possible way to reduce the risks of microbial contamination in objects in the hospital environment. Health Risk Analysis, 2023, no. 1, pp. 85–96. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.09.eng

Получена: 30.12.2022

Одобрена: 20.01.2023

Принята к публикации: 10.03.2023

УДК 619.9, 614.2

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.10

Читать
онлайн

Научная статья

РИСК РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ COVID-19 У СОТРУДНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В НАЧАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ПАНДЕМИИ: ВНЕПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

**Т.А. Платонова^{1,2}, А.А. Голубкова^{3,4}, М.С. Скляр^{1,5}, Е.А. Карбовничая¹,
С.С. Смирнова^{2,6}, К.В. Варченко⁷, А.А. Иванова⁷, А.Б. Комиссаров⁷, Д.А. Лиознов^{7,8}**

¹Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Россия, 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, 113

²Уральский государственный медицинский университет, Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

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

⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Россия, 125993,
г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

⁵Уральская горно-металлургическая компания, Россия, 624091, г. Верхняя Пышма, пр. Успенский, 1

⁶Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Россия, 620030,
г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23

⁷Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева, Россия, 197376,
г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17

⁸Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, Россия,
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

В условиях пандемии COVID-19 работники медицинских организаций имели наиболее высокие риски заражения этой инфекцией, что обуславливает необходимость специализированных исследований в данной профессиональной группе.

Определены внепрофессиональные факторы риска и лабораторные маркеры развития тяжелых клинических форм новой коронавирусной инфекции у медицинских работников в начальный период пандемии. В исследование включили 366 работников, которые перенесли COVID-19 в течение 2020–2021 гг. Диагноз заболевания подтверждали результатами исследования мазков из зева и носа методом ПЦР. Часть образцов исследована с использованием

© Платонова Т.А., Голубкова А.А., Скляр М.С., Карбовничая Е.А., Смирнова С.С., Варченко К.В., Иванова А.А., Комиссаров А.Б., Лиознов Д.А., 2023

Платонова Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, заведующий эпидемиологическим отделом врач-эпидемиолог; ассистент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации Госсанэпидслужбы (e-mail: fill.1990@inbox.ru; тел.: 8 (343) 344-27-67 (доб. 1894); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5441-854X>).

Голубкова Алла Александровна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи; профессор кафедры эпидемиологии (e-mail: allagolubkova@yandex.ru; тел.: 8 (912) 617-39-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4812-2165>).

Скляр Михаил Семенович – доктор медицинских наук, генеральный директор; советник генерального директора (e-mail: info@ugmk-clinic.ru; тел.: 8 (343) 344-27-67 (доб. 1000); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1692-522X>).

Карбовничая Елена Александровна – заведующий клинико-диагностической лабораторией (e-mail: KarbovnichayaEA@ugmk-clinic.ru; тел.: 8 (343) 344-27-67 (доб. 1940); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6236-4916>).

Смирнова Светлана Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации Госсанэпидслужбы; ведущий научный сотрудник, руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (e-mail: smirnova_ss69@mail.ru; тел.: 8 (343) 261-99-47 (доб. 106); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-4611>).

Варченко Кирилл Вадимович – ведущий программист отдела этиологии и эпидемиологии (e-mail: kirill.varchenko@gmail.com; тел.: 8 (911) 176-25-75; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3273-0660>).

Иванова Анна Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии (e-mail: anna.e.svobodniy@gmail.com; тел.: 8 (911) 758-44-84; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3495-4393>).

Комиссаров Андрей Борисович – заведующий лабораторией молекулярной вирусологии (e-mail: a.b.komissarov@gmail.com; тел.: 8 (921) 927-37-29; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1733-1255>).

Лиознов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, директор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии (e-mail: office@influenza.spb.ru; тел.: 8 (812) 499-15-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-7354>).

технологии полногеномного секвенирования SARS-CoV-2. Для определения лабораторных прогностических критериев развития более тяжелых форм болезни (пневмонии) у ряда сотрудников проведено лабораторное обследование в острый период заболевания, а именно биохимическое и общеклиническое исследование крови, иммунофенотипирование лимфоцитов, анализ системы гемостаза и уровня цитокинов. Для изучения внепрофессиональных факторов риска пневмонии всем сотрудникам после выздоровления было предложено заполнить разработанную авторами Google-форму.

Наиболее тяжелые клинические формы COVID-19 регистрировали у сотрудников в возрастной группе старше 40 лет, с низкой физической активностью, имевших индекс массы тела более 25,0, сахарный диабет и патологию мочеполовой системы.

При анализе результатов лабораторных исследований выявлены маркеры развития пневмонии и определены их критические значения (точки cut-off): уровень лимфоцитов (ниже $1,955 \cdot 10^9/\text{л}$), Т-цитотоксических лимфоцитов (ниже $0,455 \cdot 10^9/\text{л}$), Т-хелперов (ниже $0,855 \cdot 10^9/\text{л}$), натуральных киллеров (ниже $0,205 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитов (ниже $239 \cdot 10^9/\text{л}$), скорости оседания эритроцитов (выше 11,5 мм/ч), D-димера (выше 0,325 мкг/мл), общего белка (ниже 71,55 г/л), лактатдегидрогеназы (выше 196 Ед/л), С-реактивного белка (выше 4,17 мг/л), интерлейкина-6 (выше 3,63 пг/л).

В исследовании определены внепрофессиональные факторы риска развития тяжелых форм COVID-19 и установлены лабораторные прогностические критерии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, медицинские работники, клинические проявления, внепрофессиональные факторы риска, лабораторные маркеры, прогностические критерии тяжелых клинических форм.

Коронавирусная инфекция (COVID-19), которая впервые была выявлена в конце 2019 г. в г. Ухань Китайской Народной Республики (КНР), за несколько месяцев распространилась практически по всему миру, что повсеместно сопровождалось значительным социальным и экономическим уроном. По официальным данным, на 01.01.2023 в мире выявлено более 650 млн случаев заражения вирусом SARS-CoV-2 и более 6,5 млн летальных исходов¹ [1, 2].

С самого начала пандемии специалисты здравоохранения всех стран мира активно включились в изучение новой инфекции, ее эпидемиологических, клинических и иммунопатологических особенностей, разработку и внедрение в практику новых средств для ее успешной профилактики и эффективного лечения [3–8]. Наиболее значимы такие исследования для лиц из профессиональных групп риска инфицирования SARS-CoV-2, в том числе работников медицинских организаций (МО), которые первыми встретились с новым заболеванием и стали наиболее пострадавшей группой населения. Заболеваемость COVID-19 медицинских работников (МР) была существенно выше, по сравнению с другими профессиональными категориями, во все периоды пандемии [9–11].

В ряде исследований показано, что ведущими факторами риска заражения коронавирусной инфекцией у МР в процессе выполнения ими профессиональных обязанностей были контакт с заболевшими, его теснота и продолжительность, работа с биоматериалом больных, недостаточная обеспеченность и дефекты применения средств индивидуальной защиты, отсутствие качественного инструктажа перед работой с пациентами, инфицированными SARS-CoV-2, и т.д. При этом в данной профессиональной группе частота развития клинических форм с поражением легочной ткани не отличалась от таковой у совокупного населения [11–13].

Следует учитывать, что сотрудники МО, равно как и специалисты организаций другого профиля, имеют определенный гендерный, возрастной, соматический и поведенческий «портрет», что ставит задачи по изучению не только профессиональных, но и внепрофессиональных факторов риска заражения и развития в последующем тяжелых форм болезни.

Неоспоримый факт, что обеспечение безопасности персонала медицинских организаций, разработка наиболее эффективных программ профилактики, новых протоколов их лечения и реабилитации являются одной из приоритетных задач здравоохранения в современных условиях.

С учетом вышеизложенного в настоящее время необходимы исследования, посвященные изучению как клинических проявлений COVID-19 у работников МО, так и внепрофессиональных факторов риска развития тяжелых клинических форм заболевания и выявлению ряда лабораторных параметров, которые можно использовать в клинической практике в качестве маркеров течения инфекции и ее исхода.

Цель исследования – определить внепрофессиональные факторы риска и лабораторные маркеры развития тяжелых клинических форм новой коронавирусной инфекции у медицинских работников в начальный период пандемии.

Материалы и методы. Исследование проведено в 2020–2021 гг. в период первого и второго эпидемических подъемов заболеваемости коронавирусной инфекцией в Российской Федерации. Дизайн исследования одобрен на заседании локального этического комитета ООО «УГМК-Здоровье» (протокол № 1э от 02.06.2020). Участие в исследовании было добровольным, каждый сотрудник МО заполнял бланк информированного добровольного согласия.

В исследование включили 366 сотрудников медицинских организаций Свердловской области с диаг-

¹ Статистика коронавируса в мире [Электронный ресурс] // GOGOV. – URL: <https://gogov.ru/covid-19/world> (дата обращения: 01.01.2023).

нозом: COVID-19. Среди участников исследования было 110 врачей (30,0 %), 93 средних и 28 младших медицинских работников (25,4 и 7,7 % соответственно), 40 специалистов административно-управленческого аппарата (10,9 %), а также 95 сотрудников хозяйственной и технической служб (25,9 %). Возраст участников исследования был в интервале от 18 до 70 лет (медиана – 38 лет). Большая часть респондентов была женского пола (305, или 83,3 %).

У 85 сотрудников (23,2 %) заболевание было в форме пневмонии – группа наблюдения, у 281 (76,8 %) – острой респираторной инфекции (ОРИ) – группа контроля. Летальных исходов среди участников исследования не было. Постановку диагноза COVID-19 проводили согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версии 6–8).

Каждый сотрудник для подтверждения диагноза и в последующем для оценки сроков персистенции SARS-CoV-2 проходил несколько обследований методом ПЦР с интервалом в 3–5 дней для выявления РНК вируса в мазках из зева и носа (в сумме 2356 образцов). Исследование организовано в ПЦР-лаборатории ООО «Европейский медицинский центр “УГМК-Здоровье”». Для ПЦР-исследований были использованы тест-системы производства ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», ООО «МЕДИПАЛТЕХ», ООО «ДНК-Технология ТС» и АО «Вектор-Бест». Проведен анализ связи между значением порогового цикла (C_t), характеризующим вирусную нагрузку, и тяжестью клинических проявлений, а также периодом заболевания. Образцы со значением порогового цикла (C_t) ниже 30 были направлены в ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России (лабораторию молекулярной вирусологии), где проведено полногеномное секвенирование SARS-CoV-2 (58 образцов). Данное исследование выполнено методом секвенирования нового поколения (NGS) на приборе Illumina MiSeq с использованием модифицированного протокола ARTIC Network. Полученные последовательности были выравнены с помощью MAFFT v7.453. и депонированы в международную (EpiCov GISAID²) и российскую (VGARus³) платформы агрегации информации о геномах вирусов.

В острый период заболевания было проведено дополнительное лабораторное обследование части сотрудников – 186 человек, в том числе 67 с COVID-19 в форме пневмонии (опытная группа) и 119 – острой респираторной инфекции (контрольная группа). Блок лабораторных исследований включал общий анализ крови, иммунофенотипирование субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии

(Т-лимфоциты, в том числе Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты, CD-индекс, В-лимфоциты, NK-клетки и TNK-клетки), оценку ряда биохимических показателей (амилазы, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КК), глюкозы, общего белка, креатинина, холестерина, общего билирубина, мочевины, С-реактивного белка (СРБ)), показателей системы гемостаза (D-димер) и некоторых цитокинов (интерфероны IFN- α , IFN- β , IFN- γ , С9-компонент системы комплемента, TNF- α , интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-10) методом иммуноферментного анализа. У всех сотрудников было предусмотрено несколько точек лабораторного контроля (от одной до четырех). Суммарное количество исследований составило: для биохимического и общеклинического анализа крови – по 304 лабораторные единицы (205 – опытная, 99 – контрольная группа), для иммунофенотипирования лимфоцитов – 286 (195 – опытная, 91 – контрольная), для оценки уровня D-димера – 101 (49 – опытная, 52 – контрольная), цитокинового профиля, в том числе для IL-6 – 288 (190 – опытная, 98 – контрольная) и для других параметров (IL-1 β , IL-10, TNF- α , IFN- α , IFN- β , IFN- γ) – 84 (опытная – 43, контрольная – 41). Единицы измерения и референсные значения анализируемых параметров представлены в табл. 2. Блок лабораторных исследований выполнен на базе клинко-диагностической лаборатории ООО «Европейский медицинский центр “УГМК-Здоровье”» на гематологическом анализаторе Sysmex XN 1000, Roller 20 PN / ALIFAX, биохимическом анализаторе AU680, Beckman Coulter, анализаторе гемостаза STA Compact Max, DIAGNOSTICA STAGO S.A.S., проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II с оригинальными реагентами данных производителей. При исследовании цитокинов использовали анализатор Cobas e411, Roche, с оригинальными реагентами Elecsys IL6, автоматический микропланшетный промыватель Thermo Scientific WellWash, IEMS инкубатор / шейкер, микропланшетный фотометр Multiskan Ascent и следующие реагенты: Humen Complement C9 ELISA Kit, VeriKine Human IFN Beta ELISA Kit, Human IFN gamma ELISA Kit, Human IFN α ELISA Kit, Human TNF α ELISA Kit, Human IL-1 β ELISA Kit, Human IL-10 ELISA Kit.

Для изучения клинических проявлений заболевания и идентификации внепрофессиональных факторов риска развития тяжелых форм COVID-19 всем сотрудникам после выздоровления было предложено заполнить разработанную авторами онлайн-анкету для уточнения клинических и анамнестических данных. Google-форма включала 66 вопросов, объеди-

² GISAID: база данных [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.gisaid.org> (дата обращения: 01.12.2022).

³ VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia): российская платформа агрегации информации о геномах вирусов [Электронный ресурс]. – URL: <https://genome.cri.ru/app/index> (дата обращения: 19.12.2022).

ненных в несколько информационных блоков, а именно: паспортная часть, потенциальные факторы риска (антропометрические параметры, группа крови и резус-фактор (Rh), прием профилактических препаратов, курение, употребление алкогольных напитков, двигательная активность, занятия спортом, хронические заболевания или состояния, вакцинация против ряда инфекционных заболеваний), клинические проявления COVID-19, вопросы, связанные с лечением, последствия перенесенной инфекции и реабилитация. При анализе прививочного анамнеза (вакцинации против гепатита В, дифтерии, столбняка, кори, краснухи, гриппа, пневмококковой инфекции) дополнительно были использованы данные сертификатов профилактических прививок сотрудников.

Исследование проведено с использованием эпидемиологического, клинического, иммунологического, молекулярно-генетического и статистического методов. Распределение данных оценивали на основании расчета критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. При описании количественных данных использовали медиану (*Me*), первый и третий квартили (Q_1 – Q_3), минимальные и максимальные значения (*Min*–*Max*), при описании категориальных – долю и частоту, выраженные в процентах (%). Для оценки статистической значимости различий при сопоставлении количественных параметров рассчитывали критерий Манна – Уитни, при сравнении категориальных – критерий хи-квадрат (χ^2). Анализ корреляционной связи между показателями проводили по коэффициенту Спирмена, тесноту связи оценивали по шкале Чеддока. Различия интерпретировали как статистически значимые при $p \leq 0,05$. Вероятность исхода в зависимости от воздействия различных факторов риска оценивали путем составления четырехпольной таблицы сопряженности и расчета отношения шансов (*OR*) с 95%-ным доверительным интервалом (95 % *CI*). Для определения лабораторных маркеров развития тяжелых форм COVID-19 и их пороговых значений были построены ROC-кривые. Учитывались только те прогностические модели, которые обладали статистической значимостью ($p < 0,05$), а также чувствительностью и специфичностью более 50 %. Статистическую обработку материалов проводили в программах Microsoft Office 2016 и 26-й версии IBM SPSS Statistics.

Результаты и их обсуждение. Наиболее часто респонденты указывали следующие клинические проявления COVID-19, свойственные ОРИ: насморк (211, или 57,7 %), кашель (189, или 50,3 %), который в большинстве случаев (до 85 %) был непродуктивным, а также боль в горле (133, или 36,3 %), ощущение «сдавленности» и боль в области грудной клетки (101, или 27,6 %), одышку (80, или 21,9 %). Среди общеинфекционных симптомов заболевания многие сотрудники отмечали выраженную слабость и повышенную утомляемость (289, или 79,0 %), болезненные ощущения в мышцах и суставах (188, или 51,3 %) и повышение температуры тела (279, или

76,2 %), которое в 47,7 % случаев было до 37,5 °С, в 33,7 % – в диапазоне 37,5–38,5 °С и в 18,6 % – выше 38,5 °С. У определенной части сотрудников выявлены неврологические симптомы, проявляющиеся в виде аносмии (265, или 72,4 %), головной боли (210, или 57,4 %) и несколько реже – головокружения (83, или 22,7 %) и болезненности в области глазных яблок (97, или 26,5 %). В других случаях регистрировали симптомы, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта, а именно: диспепсические проявления в виде тошноты или рвоты (37, или 10,1 %), диареи (66, или 18,0 %), нарушение восприятия вкусовых ощущений (176, или 48,0 %). В редких случаях сотрудники указывали на кожные проявления заболевания в виде высыпаний с различными морфологическими элементами, дискоординацию движений, избыточную потливость, нарушение сердечного ритма, обостренное восприятие запахов, металлический привкус во рту, судороги в нижних конечностях и нарушение сна. Единичные случаи заболевания сопровождались паническими атаками, повышенной тревожностью и раздражительностью или апатией.

Клинические проявления коронавирусной инфекции могли сохраняться у заболевших работников в течение 1–28 дней (*Me* = 10 дней). Параллельно с изучением клинических проявлений заболевания в данном исследовании была проведена оценка вирусной нагрузки посредством анализа значения порогового цикла в ПЦР в разные периоды заболевания и при различных его клинических формах, а также сроков персистенции вируса SARS-CoV-2 в организме заболевших. Установлено, что у работников с разными клиническими формами COVID-19 значение *Ct* не имело статистически значимых различий: у лиц с коронавирусной инфекцией в форме ОРИ медианное значение *Ct* составило 24,8, в форме пневмонии – 26,6 ($p = 0,136$). При этом отмечено, что увеличение значения порогового цикла (снижение вирусной нагрузки) происходило параллельно с развитием заболевания – коэффициент корреляции Спирмена между значением *Ct* и днем заболевания соответствовал 0,410 (прямая связь умеренной тесноты по шкале Чеддока), $p < 0,001$.

После исчезновения основных симптомов COVID-19 у подавляющего большинства сотрудников в ПЦР-исследовании мазков из зева и носа еще можно было обнаружить РНК коронавируса, что ставило вопросы об их эпидемиологической опасности как потенциальных источников возбудителя инфекции и невозможности их допуска на рабочие места. С учетом длительной персистенции SARS-CoV-2 у заболевших период их отсутствия на рабочем месте варьировался в интервале от 13 до 45 дней (медианное значение – 22 дня). При разных клинических формах заболевания были установлены разные сроки выделения возбудителя в окружающую среду. Так, при COVID-19 в форме ОРИ этот срок составил от 13 до 34 дней (*Me* = 21 день), при течении заболевания

с поражением легочной ткани – от 14 до 45 дней ($Me = 24$ дня). По данным полногеномного секвенирования SARS-CoV-2 от заболевших сотрудников установлено, что доминирующим штаммом у медицинских работников в первый и второй эпидемические подъемы заболеваемости был В.1.1 (до 50 % исследованных образцов), в остальных случаях идентифицированы геноварианты В.1, В.1.1.397, В.1.1.317, В.1.1.387, В.1.1.409, В.1.1.141, В.1.1.274, а в единичных случаях – некоторые другие.

Анализ внепрофессиональных факторов риска развития тяжелых форм коронавирусной инфекции у персонала МО (табл. 1) позволил установить, что статистически значимый более высокий риск имели сотрудники в возрасте старше 40 лет с индексом массы тела (ИМТ), соответствующим избыточному весу (более 25,0), с недостаточной физической активностью, связанной с отсутствием регулярных спортивных тренировок. Гендерная принадлежность, группа крови,

резус-фактор, курение и употребление алкогольных напитков, профилактический прием различных препаратов и витаминов не были потенциальными факторами риска развития пневмонии у медицинских работников. При этом среди хронических заболеваний отмечено влияние патологии мочеполовой системы и сахарного диабета на вероятность развития клинических форм заболевания с поражением легочной ткани. При анализе прививочного анамнеза персонала не было установлено воздействия предшествующих вакцинаций против вирусного гепатита В, дифтерии, столбняка, кори, краснухи, гриппа и пневмококковой инфекции на риск развития пневмонии в случае инфицирования SARS-CoV-2.

Далее в рамках настоящего исследования было проведено лабораторное обследование сотрудников, которые дали согласие на данные процедуры. Результаты лабораторных исследований представлены в табл. 2.

Таблица 1

Факторы риска развития пневмонии, обусловленной SARS-CoV-2, у сотрудников медицинских организаций

№	Фактор риска	Клиническая форма COVID-19				OR	95 % CI	χ^2	p
		пневмония		ОРИ					
		(опытная группа)	(контрольная группа)						
		абс. ч.	%	абс. ч.	%				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Возраст, лет								
1.1	18–19	0	0,0	2	0,7	–	–	–	–
1.2	20–29	10	11,8	61	21,7	0,48	0,23–0,99	4,13	0,043
1.3	30–39	22	25,9	105	37,4	0,59	0,34–1,01	3,79	0,052
1.4	40–49	31	36,5	66	23,5	1,87	1,11–3,15	5,65	0,018
1.5	50–59	16	18,8	35	12,4	1,63	0,85–3,12	2,21	0,138
1.6	Старше 60 лет	6	7,0	12	4,3	1,70	0,62–4,68	1,09	0,298
1.7	*Старше 40 лет	53	62,4	113	40,2	2,46	1,49–4,01	12,91	< 0,001
2	Пол								
2.1.	Мужской	17	20	43	15,3	1,38	0,74–2,58	1,05	0,306
2.2	Женский	68	80	238	84,7	0,72	0,39–1,35	–	–
3	Индекс массы тела								
3.1	Менее 18,5	2	2,4	18	6,4	0,35	0,08–1,55	2,08	0,150
3.2	18,5–24,9	37	43,5	147	52,3	0,70	0,43–1,15	2,01	0,156
3.3	25–29,9	28	32,9	79	28,1	1,26	0,75–2,17	0,74	0,392
3.4	30–34,9	12	14,1	25	8,9	1,68	0,81–3,51	1,96	0,162
3.5	35–39,9	6	7,1	11	3,9	1,86	0,67–5,20	1,46	0,228
3.6	Более 40	0	0,0	1	0,4	–	–	0,30	0,582
3.7	*Более 25	116	41,3	46	54,1	1,68	1,03–2,73	4,36	0,037
4	Группа крови								
4.1	I	28	32,9	95	33,8	0,96	0,57–1,61	0,02	0,883
4.2	II	28	32,9	109	38,8	0,78	0,46–1,29	0,95	0,329
4.3	III	20	23,5	52	18,5	1,36	0,76–2,43	1,04	0,308
4.4	IV	9	10,6	25	8,9	1,21	0,54–2,71	0,22	0,638
5	Резус-фактор								
5.1	Rh+	72	84,7	236	84,0	1,06	0,54–2,07	0,03	0,874
5.2	Rh-	13	15,3	45	16,0	0,95	0,48–1,85		
6	Группа крови и резус-фактор								
6.1	I, Rh+	24	28,2	80	28,5	0,99	0,58–1,69	0,002	0,967
6.2	I, Rh-	4	4,7	15	5,3	0,88	0,28–2,71	0,05	0,818
6.3	II, Rh+	25	29,4	91	32,4	0,87	0,51–1,48	0,27	0,606
6.4	II, Rh-	3	3,5	18	6,4	0,65	0,18–2,29	0,99	0,318
6.5	III, Rh+	16	18,8	44	15,7	1,25	0,66–2,35	0,48	0,490
6.6	III, Rh-	4	4,7	8	2,8	1,69	0,49–5,74	0,71	0,400

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6.7	IV, Rh+	7	8,2	21	7,5	1,11	0,46–2,71	0,05	0,817
6.8	IV, Rh-	2	2,4	4	1,4	1,67	0,30–9,27	0,35	0,555
7	Профилактический прием различных препаратов								
7.1	Отсутствие регулярного приема поливитаминов	54	63,5	183	65,1	0,22	0,13–0,36	0,07	0,788
7.2	Отсутствие регулярного приема витамина С	77	90,6	255	90,7	0,98	0,43–2,26	0,002	0,965
7.3	Отсутствие регулярного приема витамина D	72	84,7	228	81,1	1,29	0,66–2,49	0,56	0,454
7.4	Отсутствие регулярного приема цинка	82	96,5	267	95,0	1,43	0,40–5,11	0,31	0,578
8	Вредные привычки								
8.1	Курение	15	17,6	61	21,4	0,77	0,41–1,45	0,65	0,419
8.2	Употребление алкоголя	67	78,8	233	82,9	0,77	0,42–1,41	0,74	0,390
9	Занятия спортом и общая двигательная активность								
9.1	Отсутствие занятий спортом	58	68,2	153	54,5	1,79	1,08–3,01	5,08	0,025
9.2	Недостаточная динамичность в течение дня (менее 5000 шагов в день)	23	32,9	53	72,6	1,56	0,87–2,81	2,27	0,132
10	Наличие хронических заболеваний или состояний								
10.1	Патология сердечно-сосудистой системы	14	16,5	35	12,5	1,39	0,71–2,72	0,91	0,341
10.2	Патология бронхо-легочной системы	7	8,2	17	6,0	1,39	0,56–3,48	0,51	0,476
10.3	Патология нервной системы	7	8,2	14	5,0	1,71	0,67–4,39	1,28	0,259
10.4	Патология желудочно-кишечного тракта	24	28,2	64	22,8	1,33	0,77–2,31	1,07	0,303
10.5	Патология мочеполовой системы	14	16,5	16	5,7	3,27	1,52–7,01	10,07	0,002
10.6	Сахарный диабет	5	5,9	1	0,4	17,5	2,02–151,96	12,36	< 0,001
10.7	Онкопатология	1	1,2	3	1,1	1,10	0,11–10,75	0,01	0,933
10.8	Аутоиммунные заболевания	2	2,4	7	2,5	0,94	0,19–4,63	0,01	0,943
10.9	Аллергические заболевания	7	8,2	34	12,1	0,65	0,29–1,53	0,98	0,323
10.10	Герпесвирусная инфекция	7	8,2	20	7,1	1,17	0,48–2,82	0,12	0,730
10.11	Беременность	0	0,0	6	2,1	–	–	1,845	0,175
11	Наличие в анамнезе прививок против								
11.1	Вирусного гепатита В	85	100,0	279	99,3	–	–	0,61	0,436
11.2	Дифтерии	85	100,0	279	99,3	–	–	0,61	0,436
11.3	Столбняка	85	100,0	279	99,3	–	–	0,61	0,436
11.4	Кори	85	100,0	280	99,6	–	–	0,30	0,582
11.5	Краснухи	63	74,1	230	81,6	0,64	0,36–1,13	2,44	0,118
11.6	Пневмококковой инфекции	7	8,2	45	16,0	0,47	0,20–1,09	3,24	0,072
12	Вакцинация против гриппа								
12.1	Регулярная	40	47,1	142	50,5	0,87	0,54–1,41	0,32	0,575
12.2	Периодическая	34	40,0	95	33,8	1,31	0,79–2,15	1,09	0,296
12.3	Отсутствие прививки	11	12,9	44	15,7	0,80	0,39–1,63	0,38	0,540

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований у сотрудников с различными клиническими формами COVID-19

№	Показатель	Единица измерения	Референсные значения	Клиническая форма COVID-19						p
				пневмония (опытная группа)			ОРИ (контрольная группа)			
				Me	Q1–Q3	Min–Max	Me	Q1–Q3	Min–Max	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.	Общеклинический анализ крови									
1.1	Лейкоциты	10 ⁹ /л	4,5–10,2	5,81	4,63–7,26	1,84–37,73	5,42	4,56–6,81	2,66–9,62	0,104
1.2	Лимфоциты	10 ⁹ /л	1–6,5	1,49	0,99–2,15	0,15–4,61	1,97	1,58–2,37	0,68–3,94	< 0,001
1.3	Нейтрофилы	10 ⁹ /л	1,8–7,7	3,23	2,27–4,73	0,54–34,07	2,74	1,85–3,65	1,03–5,44	0,001
1.4	Эозинофилы	10 ⁹ /л	0–0,7	0,04	0,01–0,14	0,0–0,5	0,07	0,03–0,13	0,0–1,29	0,014
1.5	Базофилы	10 ⁹ /л	0–0,2	0,02	0,01–0,03	0,0–0,53	0,03	0,02–0,04	0,01–0,3	0,099

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.6	Моноциты	10 ⁹ /л	0–0,95	0,50	0,35–0,69	0,12–1,45	0,51	0,41–0,68	0,25–1,49	0,243
1.7	Эритроциты	10 ¹² /л	3,8–5,3	4,49	4,11–4,84	2,47–5,62	4,59	4,34–4,89	3,73–5,54	0,010
1.8	Гематокрит	%	34–47	39,5	36,5–42,4	23,5–52,2	39,5	37,0–43,3	30,8–47,9	0,332
1.9	Гемоглобин	г/л	115–155	137	126–147	74–175	137,5	128–152	96–166	0,21
1.10	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	г/л	310–370	347	338–354	279–379	348	341–354	303–372	0,497
1.11	Среднее содержание гемоглобина в эритроците	пг	26–34	30,6	29,7–31,4	22,6–35,1	30,3	29,1–31,1	20,8–31,0	0,055
1.12	Средний объем эритроцита	фл	73–101	87,7	85,5–90,2	72,6–107,1	86,7	83,7–89,4	68,6–97,3	0,004
1.13	Анизоцитоз эритроцитов	фл	37–54	40,9	39,2–44,6	34,2–71,0	40,0	38,5–42,2	33,2–47,0	0,001
1.14	Анизоцитоз эритроцитов, %	%	11,6–14,8	12,9	12,3–13,8	11,0–21,2	12,6	12,1–13,4	11,3–18,0	0,044
1.15	Нормобласты	10 ⁹ /л	0,03	0,0	0,0–0,003	0,0–0,3	0,0	0,0–0,0	0,0–0,01	0,001
1.16	Тромбоциты	10 ⁹ /л	142–424	226	184–280	25–540	253	198–301	112–584	0,054
1.17	Средний объем тромбоцита	фл	7–13	10,8	10,1–11,5	8,7–14,6	10,3	9,8–10,7	9,1–12,2	< 0,001
1.18	Коэффициент крупных тромбоцитов	%	13–43	30,5	25,3–36,5	15,0–56,8	27,3	22,3–30,8	16,9–42,6	< 0,001
1.19	Ширина распределения тромбоцитов по объему	фл	9–17	12,6	11,2–13,9	9,1–25,3	11,7	10,6–12,8	9,0–16,2	< 0,001
1.20	Тромбоцитрит	%	0,17–0,35	0,24	0,19–0,29	0,06–0,59	0,25	0,20–0,30	0,12–0,56	0,162
1.21	СОЭ	мм/ч	0–20	23	10–37	2–108	7	4–13	2–41	< 0,001
2.	CD-типирование субпопуляций лимфоцитов									
2.1	Т-лимфоциты	10 ⁹ /л	0,80–2,20	1,13	0,70–1,64	0,09–4,11	1,47	1,15–1,91	0,64–2,97	< 0,001
2.2	Т-хелперы	10 ⁹ /л	0,60–1,60	0,69	0,41–0,97	0,01–1,93	0,92	0,71–1,12	0,36–1,98	< 0,001
2.3	Цитотоксические Т-лимфоциты	10 ⁹ /л	0,19–0,65	0,41	0,24–0,58	0,03–2,44	0,49	0,37–0,62	0,03–1,66	< 0,001
2.4	CD-индекс	у.е.	1,0–2,5	1,70	1,20–2,50	0,0–4,80	1,85	1,40–2,40	0,30–4,10	0,203
2.5	NK-клетки	10 ⁹ /л	0,15–0,60	0,15	0,09–0,24	0,02–1,57	0,24	0,17–0,34	0,06–0,97	< 0,001
2.6	В-лимфоциты	10 ⁹ /л	0,10–0,50	0,16	0,11–0,25	0,0–0,83	0,19	0,13–0,26	0,07–0,53	0,019
2.7	TNK - клетки	10 ⁹ /л	0,01–0,85	0,03	0,01–0,06	0,0–1,0	0,03	0,01–0,07	0,0–0,57	0,590
3	Биохимическое исследование крови									
3.1	Щелочная фосфатаза	Ед/л	30–120	62	51–78	25–243	63	52–76	29–174	0,942
3.2	Амилаза	Ед/л	28–100	57	50–73	15–260	62	51–78	21–139	0,277
3.3	АСТ	Ед/л	6–36	27	21–35	13–109	21	19–27	11–66	< 0,001
3.4	АЛТ	Ед/л	7–55	26	17–37	7–198	18	14–30	4–162	< 0,001
3.5	КК	Ед/л	0–171	81,5	51–148	11–3152	70	50–93	15–661	0,016
3.6	ЛДГ	Ед/л	0–247	233	188–317	79–752	184,5	161–200	125–286	< 0,001
3.7	Общий белок	г/л	66–83	68,9	63,2–73,5	50,0–83,5	73,2	69,8–75,5	64,2–92,3	< 0,001
3.8	Мочевина	ммоль/л	2,8–7,2	5,0	3,9–7,9	2,5–69,4	4,4	3,7–5,0	2,1–8,9	< 0,001
3.9	Общий билирубин	мкмоль/л	5–21	9,7	6,9–13,5	2,6–128,4	8,2	6,0–10,9	2,5–28,2	0,002
3.10	Холестерин	ммоль/л	1,8–5,2	4,1	3,4–4,9	1,7–9,1	4,4	3,8–5,1	2,7–7,7	0,058
3.11	Глюкоза	ммоль/л	4,1–5,9	5,2	4,5–6,3	1,2–21,9	5,1	4,5–4,7	2,5–15,7	0,336
3.12	Креатинин	мкмоль/л	53–97	86	73–101	45,0–311,0	78	70–86	9,4–116,0	< 0,001
3.13	СРБ	мг/л	0–5	9,12	3,1–24,1	0,29–257,1	1,98	0,7–4,8	0,16–39,7	0,001
4	Показатели системы гемостаза									
4.1	D-димер	мкг/мл	0–0,5	0,40	0,27–0,59	0,10–1,80	0,29	0,21–0,37	0,06–2,0	< 0,001
5	Цитокиновый профиль									
5.1	IL-6	пг/мл	0–7	6,32	2,48–16,14	1,50–339,3	2,86	1,5–6,27	1,50–81,0	< 0,001
5.2	IL-1β	пг/мл	0	0,0	0,0–0,0	0,0–15,0	0,0	0,0–0,0	0,0–0,49	0,721
5.3	IL-10	пг/мл	7,9–12,9	2,68	1,78–3,59	1,22–155,0	1,72	1,58–2,23	1,15–109,0	0,018
5.4	TNF-α	пг/мл	0	0,0	0,0–0,166	0,0–19,8	0,0	0,0–0,063	0,0–0,66	0,327
5.5	IFN-α	пг/мл	0	0,0	0,0–0,20	0,0–35,1	0,0	0,0–0,35	0,0–48,4	0,961
5.6	IFN-β	пг/мл	1,2–150	5,33	0,0–17,42	0,0–5645	2,29	0,0–19,76	0,0–7839	0,634
5.7	IFN-γ	пг/мл	0–188,9	0,0	0,0–0,0	0,0–35,6	0,0	0,0–0,0	0,0–1,0	0,052
5.8	C9-компонент системы комплемента	мкг/мл	43,7–53,9	67,1	37,8–125,0	5,86–300,0	40,9	26,6–59,4	10,24–123,4	< 0,001

При анализе результатов лабораторных исследований были выявлены статистически значимые различия по ряду параметров, однако не все из них имели прогностическое значение. Для идентификации прогностических лабораторных маркеров был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривых, расчетом площади под ними (AUC), и определением оптимальных порогов классификации (точек cut-off) с учетом максимальных уровней чувствительности и специфичности моделей.

При построении ROC-кривых для параметров общеклинического анализа крови установлено, что из них для прогноза развития более тяжелых форм COVID-19 имели прогностическое значение скорость оседания эритроцитов, уровень тромбоцитов и лимфоцитов.

ROC-кривая для СОЭ имела AUC, равную $0,759 \pm 0,029$ (95 % ДИ: 0,702–0,816), $p < 0,001$. СОЭ в точке cut-off была определена как 11,5 мм/ч. У сотрудников со значением СОЭ более 11,5 мм/ч имел место повышенный риск формирования пневмонии, при СОЭ менее 11,5 мм/ч риск был низким. Чувствительность модели составляла 70,0 %, специфичность – 72,4 %.

Для уровня тромбоцитов полученная ROC-кривая характеризовалась значением $AUC = 0,566 \pm 0,033$ (95 % ДИ: 0,491–0,621), $p = 0,054$. Точка cut-off для данного лабораторного параметра была определена как $239 \cdot 10^9/\text{л}$. У сотрудников с количеством тромбоцитов менее $239 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечали повышенный риск формирования пневмонии, в случае количества тромбоцитов более $239 \cdot 10^9/\text{л}$ риск был на низком уровне. Чувствительность модели – 55,5 %, специфичность – 54,5 %.

Для количества лимфоцитов площадь под ROC-кривой составляла $0,671 \pm 0,031$ (95 % ДИ: 0,611–0,731), $p < 0,001$. Пороговым значением лимфоцитов считали $1,955 \cdot 10^9/\text{л}$. При уровне лимфоцитов менее $1,955 \cdot 10^9/\text{л}$ риск формирования пневмонии считали повышенным, при уровне более $1,955 \cdot 10^9/\text{л}$ риск признавали низким. Чувствительность и специфичность модели составили 67,0 и 52,7 % соответственно.

При анализе результатов иммунофенотипирования лимфоцитов статистически значимые модели ($p < 0,05$) с чувствительностью и специфичностью более 50 % были получены для зависимости вероятности развития COVID-19-ассоциированной пневмонии от уровня Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и NK-клеток.

ROC-кривая для Т-хелперов характеризовалась $AUC = 0,675 \pm 0,030$ (95 % ДИ: 0,613–0,736), $p < 0,001$. Значение Т-хелперов в точке cut-off соответствовало $0,855 \cdot 10^9/\text{л}$. Для лиц с количеством Т-хелперов $0,855 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее был характерен повышенный риск формирования пневмонии, в случае количества Т-хелперов более $0,855 \cdot 10^9/\text{л}$ риск предполагался на низком уровне. Чувствительность модели – 64,9 %, специфичность – 58,0 %.

AUC ROC-кривой зависимости вероятности пневмонии от количества цитотоксических Т-лимфоцитов соответствовала $0,626 \pm 0,033$ (95 % ДИ: 0,561–0,690), $p < 0,001$. Пороговое значение ЦТЛ, разделяющее сотрудников на группы с повышенной и низкой вероятностью пневмонии, составило $0,455 \cdot 10^9/\text{л}$. При уровне ЦТЛ менее $0,455 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечали повышенный риск формирования пневмонии, в случае их количества более $0,455 \cdot 10^9/\text{л}$ риск оценивали как низкий. Чувствительность модели составляла 61,1 %, специфичность – 58,0 %.

AUC ROC-кривой для NK-клеток составляла $0,691 \pm 0,031$ (95 % ДИ: 0,630–0,752), $p < 0,001$. Пороговое значение NK-клеток – $0,205 \cdot 10^9/\text{л}$. При уровне NK-клеток менее $0,205 \cdot 10^9/\text{л}$ риск формирования пневмонии считали повышенным, при уровне более $0,205 \cdot 10^9/\text{л}$ – низким. Чувствительность модели – 65,4 %, специфичность – 64,0 %.

Далее были проанализированы результаты биохимического исследования крови. Прогностические модели с достаточной чувствительностью, специфичностью и статистической значимостью были получены для зависимости вероятности развития более тяжелых форм коронавирусной инфекции от уровня общего белка, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы.

AUC ROC-кривой для общего белка составляла $0,726 \pm 0,029$ (95 % ДИ: 0,618–0,784), $p < 0,001$. Значение уровня общего белка в точке cut-off соответствовало 71,55 г/л. У лиц с уровнем общего белка 71,55 г/л и менее отмечали повышенный риск развития пневмонии, при значении более 71,55 г/л предполагали низкий уровень риска. Чувствительность и специфичность модели составили 67,6 и 66,7 % соответственно.

ROC-кривая для С-реактивного белка характеризовалась значением $AUC = 0,774 \pm 0,027$ (95 % ДИ: 0,720–0,827), $p < 0,001$. Пороговое значение СРБ – 4,17 мг/л. У сотрудников с уровнем СРБ более 4,17 мг/л присутствовал повышенный риск формирования пневмонии, в случае СРБ менее 4,17 мг/л риск более тяжелых форм инфекции был на низком уровне. Чувствительность модели составила 67,7 %, специфичность – 69,5 %.

Для лактатдегидрогеназы ROC-кривая характеризовалась значением $AUC = 0,754 \pm 0,029$ (95 % ДИ: 0,697–0,810), $p < 0,001$. Количество ЛДГ в точке cut-off было определено как 196 Ед/л. У сотрудников с уровнем ЛДГ более 196 Ед/л имел место повышенный риск возникновения пневмонии, при ЛДГ менее 196 Ед/л риск был низким. Чувствительность модели – 68,4 %, специфичность – 67,4 %.

При анализе уровня D-димера у сотрудников с различными клиническими формами коронавирусной инфекции значение AUC составило $0,711 \pm 0,051$ (95 % ДИ: 0,611–0,811), модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговый уровень D-димера – 0,325 мкг/мл. У лиц с количеством D-димера более 0,325 мкг/мл был повышенный

риск формирования пневмонии, в случае уровня D-димера менее 0,325 мкг/мл риск считался низким. Чувствительность модели составила 63,3 %, специфичность – 63,5 %.

Далее в процессе исследования проводили анализ цитокинового профиля у заболевших сотрудников. Статистически значимые прогностические модели ($p < 0,05$) с достаточной чувствительностью и специфичностью были получены только для интерлейкина-6. AUC ROC-кривой для IL-6 составляла $0,658 \pm 0,032$ (95 % ДИ: 0,595–0,722). Наблюдаемая зависимость была статистически значимой ($p < 0,001$). Значение IL-6 в точке cut-off было определено как 3,63 пг/л. У лиц с уровнем IL-6 более 3,63 пг/л присутствовал повышенный риск формирования пневмонии, при IL-6 менее 3,63 пг/л вероятность тяжелых форм инфекции была низкой. Чувствительность модели составила 64,6 %, специфичность – 64,5 %.

Следует обратить внимание, что представленные пороговые уровни лабораторных маркеров находятся в диапазоне референсных значений, и в тактике ведения пациентов с COVID-19 имеет особое значение динамический мониторинг вышеуказанных параметров, которые прогностически значимы, и в случае появления тенденции к их росту или снижению относительно точки cut-off необходимо оценивать риски развития тяжелых форм инфекции и корректировать терапию.

При выполнении настоящего исследования были проанализированы клинические проявления коронавирусной инфекции у медицинских работников как группы высокого профессионального риска в первую и вторую «волну» пандемии COVID-19 в Российской Федерации, обусловленные преимущественно геновариантом SARS-CoV-2 B.1.1, проанализирована динамика вирусной нагрузки в течение заболевания и установлены сроки персистенции вируса у заболевших. В ходе исследования определены внепрофессиональные факторы риска и прогностические лабораторные критерии развития более тяжелых клинических форм коронавирусной инфекции у сотрудников медицинских организаций.

Среди внепрофессиональных факторов риска мы отметили возраст старше 40 лет, недостаточную физическую активность, ИМТ более 25 и некоторые сопутствующие заболевания. Полученные в нашем исследовании результаты в целом коррелируют с данными других авторов, но есть некоторые нюансы.

Так, в исследовании S. Molani et al. [14] были изучены данные 6906 госпитализированных взрослых с COVID-19 из системы общественного здравоохранения в пяти штатах на западе США. Продемонстрировано увеличение риска развития тяжелых форм заболевания у лиц старше 50 лет с высокими значениями индекса массы тела, что в целом соответствует нашим данным. Хотя, по результатам нашего исследования, у лиц из профессиональных групп риска повышенная вероятность развития пневмонии имеет место уже начиная с 40-летнего возраста.

В исследовании L. Kim et al. [15] проанализированы данные по 2491 взрослому, госпитализированному с лабораторно подтвержденным COVID-19 в период с 1 марта по 2 мая 2020 г. Использованы материалы из «Сети эпидемиологического надзора за госпитализацией, связанной с COVID-19» (COVID-NET), в которую заносят данные 154 больницы неотложной помощи в 74 округах в 13 штатах. Авторы применили многофакторный анализ для оценки связи между возрастом, полом, сопутствующими заболеваниями с госпитализацией в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и внутрибольничной летальностью. Установлено, что факторами, ассоциированными с госпитализацией в ОИТ, были возраст 50–64, 65–74, 75–84 года и ≥ 85 лет, по сравнению с 18–39 годами (скорректированные коэффициенты риска (aRR) – 1,53, 1,65, 1,84 и 1,43 соответственно); мужской пол (aRR – 1,34); ожирение (aRR – 1,31); иммуносупрессия (aRR – 1,29) и сахарный диабет (aRR – 1,13). Факторами, которые повышали вероятность летального исхода, были возраст 50–64, 65–74, 75–84 года и ≥ 85 лет, по сравнению с 18–39 годами (aRR – 3,11, 5,77, 7,67 и 10,98 соответственно); мужской пол (aRR – 1,30); иммуносупрессия (aRR – 1,39); почечная недостаточность (aRR – 1,33); хронические заболевания бронхолегочной системы (aRR – 1,31); сердечно-сосудистые заболевания (aRR – 1,28); неврологические расстройства (aRR – 1,25) и сахарный диабет (aRR – 1,19). Представленные в этом исследовании данные соответствуют нашим результатам в части влияния возраста и отдельных вариантов сопутствующей патологии на риск развития более тяжелых клинических форм коронавирусной инфекции.

В другом исследовании, выполненном J.Y. Ko et al. [16] с использованием базы данных COVID-NET, среди 5416 взрослых с коронавирусной инфекцией рассчитаны скорректированные коэффициенты частоты госпитализаций и их 95%-ные доверительные интервалы. Показано, что частота госпитализаций была выше среди лиц с тремя сопутствующими заболеваниями и более (по сравнению с их отсутствием) (5,0 [3,9–6,3]), тяжелым ожирением (4,4 [3,4–5,7]), хроническими заболеваниями почек (4,0 [3,0–5,2]), сахарным диабетом (3,2 [2,5–4,1]), артериальной гипертензией (2,8 [2,3–3,4]) и бронхиальной астмой (1,4 [2,3–3,4]), что вызывает определенный интерес в части комплексного анализа одновременного влияния нескольких факторов риска, что в последующем может быть реализовано при оценке данных в группе медицинских работников.

В исследовании, проведенном F. Zhou et al. [17] в г. Ухани, проанализированы данные 191 пациента, из которых 137 были выписаны и 54 умерли в больнице. Многофакторный регрессионный анализ показал увеличение шансов тяжелых клинических форм инфекции, в том числе с летальным исходом, у лиц пожилого возраста ($OR = 1,10$; 95 % CI : 1,03–1,17; $p = 0,004$), имеющих высокие баллы по шкале органной недостаточности SOFA ($OR = 5,65$; 95 % CI : 2,61–12,23; $p < 0,001$) и уровень D-димера более

1 мкг/мл ($OR = 18,42$; 95 % CI : 2,64–128,55; $p = 0,003$), что соответствует нашим данным в части оценки прогностического значения уровня D-димера у инфицированных лиц, но обращает на себя внимание более низкое его пороговое значение у лиц из профессиональных групп риска, имеющих определенный возрастной, гендерный и соматический «портрет».

В систематическом обзоре, подготовленном Y.-D. Gao et al. [18], было подтверждено, что факторами риска прогрессирования COVID-19 до тяжелой и критической стадии являются пожилой возраст, мужской пол, сопутствующие заболевания, такие как гипертония, сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания легких, болезни сердца, печени и почек, онкологические заболевания, клинически выраженные иммунодефициты, локальные иммунодефициты, такие как ранняя способность к секреции интерферона I типа, беременность, что по ряду параметров (возраст, хронические заболевания) соответствует нашим данными в профессиональной группе высокого риска инфицирования.

Необходимо отметить, что в представленных выше исследованиях одним из факторов риска был мужской пол, чего мы не наблюдали в нашем исследовании. Возможно, это связано с гендерной характеристикой участников исследования и в целом со структурой сотрудников МО, и требуется проведение аналогичных исследований на более крупных выборках из категории медицинских работников.

Помимо этого, в настоящем исследовании мы не смогли установить роль групп крови и резус-фактора в прогнозе течения болезни. В других литературных источниках этот вопрос активно обсуждался. По данным систематического обзора, подготовленного Y. Kim et al. [19], во многих исследованиях сообщается, что вторая группа крови (B) может предрасполагать к повышенной восприимчивости к инфекции, вызванной SARS-CoV-2, а первая группа крови (0) и отрицательный резус-фактор могут быть защитными факторами. При этом авторы отмечают, что влияние группы крови, Rh на клинические исходы остается неясным и, вероятнее всего, в настоящее время нет никакой связи между группой крови и тяжестью заболевания или летальностью при COVID-19, в связи с чем данные параметры авторами систематического обзора не рекомендуются использовать в качестве прогностических маркеров при ведении пациентов с коронавирусной инфекцией.

Важным вопросом в оценке риска развития тяжелых клинических форм был анализ прививочного анамнеза заболевших. В нашем исследовании не было выявлено статистически значимого влияния предшествующих вакцинаций против ряда инфекционных заболеваний на вероятность развития пневмонии у сотрудников МО, инфицированных SARS-CoV-2. Это касалось прививок против вирусного гепатита В, дифтерии, столбняка, кори, краснухи, пневмококковой инфекции и гриппа. Однако в ряде исследований было отмечено, что вакцинация

против гриппа, проведенная в предшествующий заболеванию эпидемический сезон, снижала как риск заражения, так и формирования более тяжелых клинических вариантов болезни. Так, в публикации A. Conlon et al. [20] было показано, что вероятность инфицирования SARS-CoV-2 была снижена у пациентов, получивших вакцину против гриппа, по сравнению с теми, кто ее не получил ($OR = 0,76$; 95 % CI : 0,68–0,86; $p < 0,001$). Вакцинированные против гриппа пациенты с COVID-19 с меньшей вероятностью нуждались в госпитализации ($OR = 0,58$; 95 % CI : 0,46–0,73; $p < 0,001$) или искусственной вентиляции легких ($OR = 0,45$; 95 % CI : 0,27–0,78; $p = 0,004$) и имели существенно меньшую продолжительность пребывания в стационаре ($OR = 0,76$; 95 % CI : 0,65–0,89; $p < 0,001$).

В исследовании M. Candelli [21] был установлен более низкий риск смерти через 60 дней от момента инфицирования коронавирусом у пациентов с предшествующей вакцинацией против гриппа, чем у не привитых против гриппа пациентов ($p = 0,001$). Авторы считают, что вакцинация против гриппа может снизить смертность от COVID-19.

При этом мы встретили отдельные публикации, посвященные оценке взаимосвязи вакцинации против гриппа и заболеваемости COVID-19 медицинских работников [22, 23]. Одно исследование провели N. Massoudi et al. [22] в Иране в 2020 г. среди 261 сотрудника МО. Авторы показали, что проведенная в 2019 г. вакцинация против гриппа позволяла снизить шансы заражения сотрудников коронавирусной инфекцией в 2020 г. Однако N. Massoudi et al. оценивали только риск заражения, но не течение заболевания и риск развития более тяжелых клинических форм инфекции. Другое исследование было организовано в Италии M. Belingheri et al. [23] среди 3520 медицинских работников. Авторы не смогли выявить связи между вакцинацией против гриппа и риском инфицирования SARS-CoV-2.

Ряд исследований посвящен изучению связи прививки против пневмококковой инфекции и заболеваемости коронавирусной инфекцией. В систематическом обзоре, подготовленном группой авторов под руководством H. Im [24], было проанализировано несколько исследований, которые констатировали, что вакцинация против пневмококковой инфекции предотвращала тяжелые клинические формы COVID-19 за счет предупреждения заболеваемости и смертности от сопутствующих / вторичных инфекций и суперинфекций.

В другой работе [25] был проведен систематический обзор и метаанализ для оценки связи между сезонной вакцинацией против гриппа, вакцинацией против пневмококковой инфекции и COVID-19 и клиническими исходами этого заболевания. В общей сложности в метаанализ было включено 38 обсервационных исследований, в которых наблюдалась существенная неоднородность. Вакцинация против гриппа и пневмококка была связана с более

низким риском заражения SARS-CoV-2 ($OR = 0,80$; 95 % CI : 0,75–0,86 и $OR = 0,70$; 95 % CI : 0,57–0,88 соответственно). При анализе данных по вакцинации против гриппа с поправкой на возраст, пол, сопутствующие заболевания и социально-экономические показатели вышеуказанная связь со сниженным риском инфицирования SARS-CoV-2 уменьшалась. Однако это не относится к вакцинации против пневмококковой инфекции, для которой даже после поправки на эти кофакторы ассоциация сохранялась. Относительно более тяжелых конечных точек наблюдения, таких как госпитализация в отделение интенсивной терапии и летальный исход, текущие данные не подтверждали связь между прививками против гриппа и пневмококковой инфекции и исходами COVID-19.

Имеющиеся в литературных источниках данные о роли вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции в течении COVID-19 настолько неоднородные, что требуют проведения дополнительных углубленных аналитических исследований. Относительно других прививок Национального календаря публикаций в открытой печати найти не удалось, что не позволило сопоставить наши данные с результатами других исследований.

При анализе динамики лабораторных показателей у сотрудников с COVID-19 мы установили, что прогностическим значением обладают такие параметры, как уровень D-димера, общего белка, СРБ, ЛДГ, IL-6, СОЭ, тромбоцитов, лимфоцитов, Т-хелперов, ЦТЛ и натуральных киллеров. При сопоставлении наших результатов относительно блока лабораторных исследований в других публикациях были отмечены некоторые интересные моменты. Ряд позиций согласовывался с результатами других работ, но были и определенные особенности.

Так, в исследовании Y.-D. Gao et al. [18] наряду с изучением соматических факторов риска авторы уделили внимание анализу результатов лабораторного обследования лиц с COVID-19 и показали, что лабораторными параметрами для мониторинга прогрессирования заболевания должны быть лактатдегидрогеназа, прокальцитонин, С-реактивный белок, провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины IL-6, IL-1 β , гликопротеин Krebs von den Lungen-6 (KL-6) и ферритин. Уровни ЛДГ, СРБ, интерлейкина-6 уже были отмечены в нашем исследовании у медицинских работников как эффективные прогностические лабораторные маркеры развития клинических форм коронавирусной инфекции с поражением легочной ткани, однако при планировании дополнительных исследований в группах профессионального риска следует обратить внимание на прогностическое значение прокальцитонина, ферритина и KL-6.

В систематическом обзоре, выполненном M. Palladino [26], было подтверждено, что снижение количества тромбоцитов, лимфоцитов, гемоглобина, эозинофилов и базофилов, повышенное количество

нейтрофилов и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, а также тромбоцитов и лимфоцитов были связаны с неблагоприятным клиническим исходом болезни у пациентов с COVID-19.

В метаанализе, касающемся 21 исследования, проведенном B.M. Henry et al. [27], были определены наиболее эффективные прогностические критерии развития более тяжелых форм коронавирусной инфекции – количество лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, уровень IL-6 и ферритина сыворотки.

В других исследованиях было показано, что уровень D-димера у пациентов с COVID-19 коррелировал с неблагоприятным исходом заболевания и являлся довольно точным биомаркером для прогнозирования течения инфекции [28–30]. При проведении ROC-анализа было определено пороговое значение D-димера, разграничивающее пациентов в зависимости от рисков выявления поражения легких, а именно – 0,370 мкг/мл [31], что достаточно близко нашему пороговому значению. В другом исследовании было определено оптимальное пороговое значение D-димера для прогнозирования смертности пациентов с COVID-19 – 1,5 мкг/мл [32].

В ряде работ показано значение уровня интерлейкина-6 как эффективного прогностического лабораторного параметра, что соответствует и результатам нашего исследования [33, 34].

При анализе результатов лабораторных исследований отдельное внимание было уделено данным ПЦР-диагностики. Показано, что значение порогового цикла, который считается обратно пропорциональным вирусной нагрузке, не связано с тяжестью клинических проявлений инфекции, при этом имеет статистически значимую связь с периодом заболевания и увеличивается параллельно болезни. Однако в литературных источниках можно встретить разное мнение по данному вопросу.

Так, в исследовании M.E. Brizuela et al. [35] при анализе данных 485 пациентов установлено, что вирусная нагрузка SARS-CoV-2 в образцах из дыхательных путей, определяемая по пороговому циклу, достоверно коррелировала с умеренными и тяжелыми случаями и с возрастом.

В работе B. Mishra et al. [36] показано, что доля высокой вирусной нагрузки ($Ct < 25$) оказалась значительно выше у лиц среднего и пожилого возраста, по сравнению с молодыми (44,6 и 43,7 % против 32,2 %, $p < 0,001$).

В исследовании H.C. Maltezou et al. [37] было установлено, что пациенты с более высокой вирусной нагрузкой имели более тяжелые клинические формы COVID-19, им чаще требовалось лечение в отделении интенсивной терапии. При этом авторы проследили, что более высокая вирусная нагрузка была у пациентов пожилого возраста, с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией, хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, иммуносупрессией, ожирением и неврологической патологией. Авторы

предлагают использовать значение *Ct* для выявления пациентов с повышенным риском тяжелых форм инфекции и летального исхода.

Однако в других исследованиях получены противоположные данные. Так, A. Karahasan Yagci et al. [38] констатировали, что вирусная нагрузка не являлась фактором, связанным с риском госпитализации и летального исхода. Авторы отмечали даже более низкие значения *Ct* у пациентов с легкими клиническими вариантами COVID-19. Аналогичные данные были представлены в исследовании J.F. Camargo et al. [39].

В исследовании I. Saglik et al. [40] также не было выявлено четкой корреляции между вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 и тяжестью клинических проявлений, летальностью у пациентов с COVID-19. При этом авторы установили, что значение *Ct* у пациентов нарастало с течением времени от начала заболевания, что соответствует нашим данным. Значения *Ct* были самыми низкими в течение пяти дней после появления симптомов, далее они значительно увеличились в течение второй и третьей недель от начала заболевания. Пол, возраст, сопутствующие заболевания существенно не отличались у пациентов с низкими (≤ 25) и высокими (> 25) значениями *Ct*.

I. Saglik et al. отметили, что количество нейтрофилов, тромбоцитов и особенно лимфоцитов было значительно ниже у пациентов с высокой вирусной нагрузкой. Оценка корреляции между значением *Ct* и уровнем прогностических лабораторных маркеров является одним из перспективных направлений исследований, что следует учесть при планировании дальнейшего развития данной темы.

В работе P.P. Salvatore et al. [41] продемонстрированы аналогичные исследованию I. Saglik et al. данные по динамике *Ct* в течении заболевания. Уровни порогового цикла были самыми низкими вскоре после появления симптомов и значительно коррелировали со временем, прошедшим с момента появления симптомов ($p < 0,001$); в течение семи дней после появления симптомов среднее значение *Ct* составило 26,5, а через 21 день – 35,0.

При проведении настоящего исследования было выполнено полногеномное секвенирование 58 выделенных от медицинских работников вирусов SARS-CoV-2. Установлено, что доминирующим геновариантом был B.1.1, другие определялись только в единичных случаях. Выявленные у сотрудников МО штаммы SARS-CoV-2 соответствовали спектру циркулирующих геновариантов вируса, идентифицированных в Свердловской области и Российской Федерации в начальный период пандемии, по результатам полногеномного секвенирования SARS-CoV-2, представленным в Российской

(VGARus)⁴ и международной (EpiCov GISAID)⁵ базах данных [42]. Полученные результаты имеют особое значение в комплексном анализе ситуации и организации системы молекулярно-генетического мониторинга возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний в Российской Федерации.

При динамическом обследовании сотрудников методом ПЦР были определены сроки персистенции вируса SARS-CoV-2 в организме заболевшего – от 13 до 45 дней (медиана – 22 дня) и выявлены определенные особенности при разных клинических формах инфекции. Аналогичные данные были продемонстрированы в некоторых публикациях других авторов. Так, в работе Y. Wang et al. [43], проведенной в первую «волну» пандемии, было продемонстрировано, что сроки персистенции возбудителя коррелировали с тяжестью состояния пациентов. У лиц с COVID-19 в форме ОРВИ в большинстве случаев (81,8 %) период выделения вируса составлял 10 дней, в то время как у пациентов с тяжелыми клиническими формами заболевания, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, в 66,7 % случаев выделение вируса сохранялось более длительный срок – до 20–40 дней, что аналогично нашим данным. В исследовании X. Zhang et al. [44] установлено, что у 5,4 % пациентов могло сохраняться стойкое выделение вирусной РНК более 45 дней. При этом авторы отметили, что пиковая вирусная нагрузка была выше в группе пациентов с тяжелым течением заболевания, по сравнению с группой с легким течением.

Однако стоит отметить, что представленные выше публикации преимущественно имели отношение к общепопуляционным исследованиям без акцента на конкретные категории населения или профессиональные группы. В открытой печати довольно затруднительно встретить исследования, посвященные комплексному изучению различных аспектов заболеваемости COVID-19 сотрудников медицинских организаций, которые имели более высокие риски инфицирования в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, что повышает ценность проведенного исследования и дает направления для дальнейших углубленных исследований среди профессиональных групп риска инфицирования.

Выводы. Таким образом, в процессе исследования были проанализированы клинические проявления COVID-19 у сотрудников медицинских учреждений в начальный период пандемии (первый и второй эпидемические подъемы заболеваемости) и дана характеристика клинических форм коронавирусной инфекции и представлены ведущие симптомы заболевания (общинфекционные, симптомы острых респираторных инфекций, поражения желудочно-кишечного тракта, кожные проявления). По-

⁴ VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia): российская платформа агрегации информации о геномах вирусов [Электронный ресурс]. – URL: <https://genome.cric.ru/app/index> (дата обращения: 19.12.2022).

⁵ GISAID: база данных [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.gisaid.org> (дата обращения: 01.12.2022).

казано, что значение Ct в ПЦР-исследовании не связано с тяжестью клинических проявлений COVID-19, при этом имеет прямую корреляционную связь со временем от начала заболевания. При проведении исследования у медицинских работников были идентифицированы генетические варианты вируса SARS-CoV-2 (преимущественно B.1.1 и в единичных случаях некоторые другие – B.1, B.1.1.397, B.1.1.317, B.1.1.387, B.1.1.409, B.1.1.141, B.1.1.274), которые соответствовали структуре циркулировавших в регионе и стране геновариантов возбудителя в начальный период пандемии. Были установлены сроки их персистенции в организме заболевшего (от 13 до 45 дней, медиана – 22 дня).

В ходе данного исследования определены определены внепрофессиональные факторы риска развития клинических форм COVID-19 с поражением легочной ткани (возраст старше 40 лет, низкий уровень физической активности, избыточный вес, сахарный диабет и заболевания мочеполовой системы), а также лабораторные маркеры с точкой cut-off, ассоциированные с более тяжелыми вариантами COVID-19 у сотрудников МО (скорость оседания

эритроцитов выше 11,5 мм/ч, количество тромбоцитов ниже $239 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоцитов – ниже $1,955 \cdot 10^9/\text{л}$, Т-хелперов – ниже $0,855 \cdot 10^9/\text{л}$, цитотоксических Т-лимфоцитов – ниже $0,455 \cdot 10^9/\text{л}$, NK-клеток – ниже $0,205 \cdot 10^9/\text{л}$, D-димера – выше 0,325 мкг/мл, общего белка – ниже 71,55 г/л, С-реактивного белка – выше 4,17 мг/л, лактатдегидрогеназы – выше 196 Ед/л, интерлейкина-6 – выше 3,63 пг/л).

Полученные данные о внепрофессиональных факторах риска развития тяжелых форм инфекционных заболеваний целесообразно учитывать при формировании рекомендаций по определению профессиональной пригодности для работы в отдельных медицинских специальностях. Установленные в процессе исследования лабораторные критерии могут иметь широкое применение в клинической практике, в том числе для оперативной корректировки протоколов лечения пациентов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации / Н.И. Брико, И.Н. Каграманян, В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, О.П. Чернявская, Н.А. Полежаева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 4–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12
2. COVID-19: этиология, клиника, лечение / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, О.А. Бургасова, И.С. Кружкова, В.В. Малеев // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 421–445. DOI: 10.15789/2220-7619-CEC-1473
3. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China / W.-H. Liang, W.-J. Guan, C.-C. Li, Y.-M. Li, H.-R. Liang, Y. Zhao, X.-Q. Liu, L. Sang [et al.] // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 2000562. DOI: 10.1183/13993003.00562-2020
4. Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression / T. Zhang, W.-S. Huang, W. Guan, Z. Hong, J. Gao, G. Gao, G. Wu, Y.-Y. Qin // J. Thorac. Dis. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 7429–7441. DOI: 10.21037/jtd-20-1743
5. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 92, № 7. – P. 747–754. DOI: 10.1002/jmv.25807
6. Ретроспективный анализ факторов риска развития COVID-19 среди работающего населения / Е.А. Жидкова, Е.М. Гутор, Ю.А. Ткаченко, И.В. Рогова, И.А. Попова, К.Г. Гуревич // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 2 (37). – С. 25–30. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-25-30
7. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis / G. Xiang, L. Xie, Z. Chen, S. Hao, C. Fu, Q. Wu, X. Liu, S. Li // Ann. Palliat. Med. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 2723–2735. DOI: 10.21037/apm-20-1278
8. Ретроспективный анализ эффективности применения тоцилизумаба и продленной инфузии метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 / С.Н. Галкина, А.С. Рыбалко, Н.А. Карпун, Е.А. Золотова, С.Н. Переходов, Н.И. Чаус // Медицинский алфавит. – 2022. – № 23. – С. 15–19. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-23-15-19
9. Burden, risk assessment, surveillance and management of SARS-CoV-2 infection in health workers: a scoping review / F. Calo, A. Russo, C. Camaioni, S. De Pascalis, N. Coppola // Infect. Dis. Poverty. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 139. DOI: 10.1186/s40249-020-00756-6
10. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review / R. Chou, T. Dana, D.I. Buckley, S. Selph, R. Fu, A.M. Totten // Ann. Intern. Med. – 2020. – Vol. 173, № 2. – P. 120–136. DOI: 10.7326/M20-1632
11. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study / L.H. Nguyen, D.A. Drew, M.S. Graham, A.D. Joshi, C.-G. Guo, W. Ma, R.S. Mehta, E.T. Warner [et al.] // Lancet Public Health. – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. e475–e483. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X
12. Заболеваемость COVID-19 медицинских работников. Вопросы биобезопасности и факторы профессионального риска / Т.А. Платонова, А.А. Голубкова, А.В. Тутельян, С.С. Смирнова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 4–11. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11
13. Эпидемиологические риски и уроки первой волны новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в медицинских организациях / Е.И. Сисин, А.А. Голубкова, И.И. Козлова, Н.А. Остапенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 156–166. DOI: 10.17816/EID54401

14. Risk factors for severe COVID-19 differ by age for hospitalized adults / S. Molani, P.V. Hernandez, R.T. Roper, V.R. Duvvuri, A.M. Baumgartner, J.D. Goldman, N. Ertekin-Taner, C.C. Funk [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 6568. DOI: 10.1038/s41598-022-10344-3
15. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) -Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET) / L. Kim, S. Garg, A. O'Halloran, M. Whitaker, H. Pham, E.J. Anderson, I. Armistead, N.M. Bennett [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 72, № 9. – P. e206–e214. DOI: 10.1093/cid/ciaa1012
16. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) -Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System / J.Y. Ko, M.L. Danielson, M. Town, G. Derado, K.J. Greenlund, P.D. Kirley, N.B. Alden, K. Yousey-Hindes [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 72, № 11. – P. e695–e703. DOI: 10.1093/cid/ciaa1419
17. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, J. Xiang, Y. Wang [et al.] // *Lancet.* – Vol. 395, № 10229. – P. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30566-3
18. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review / Y.-D. Gao, M. Ding, X. Dong, J.-J. Zhang, A.K. Azkur, D. Azkur, H. Gan, Y.-L. Sun [et al.] // *Allergy.* – 2021. – Vol. 76, № 2. – P. 428–455. DOI: 10.1111/all.14657
19. Relationship between blood type and outcomes following COVID-19 infection / Y. Kim, C.A. Latz, C.S. DeCarlo, S. Lee, C.Y.M. Png, P. Kibrik, E. Sung, O. Alabi, A. Dua // *Semin. Vasc. Surg.* – 2021. – Vol. 34, № 3. – P. 125–131. DOI: 10.1053/j.semvasc.2021.05.005
20. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity / A. Conlon, C. Ashur, L. Washer, K.A. Eagle, M.A. Hofmann Bowman // *Am. J. Infect. Control.* – 2021. – Vol. 49, № 6. – P. 694–700. DOI: 10.1016/j.ajic.2021.02.012
21. Effect of influenza vaccine on COVID-19 mortality: a retrospective study / M. Candelli, G. Pignataro, E. Torelli, A. Gulli, E. Celestino Nista, M. Petrucci, A. Saviano, D. Marchesini [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 16, № 7. – P. 1849–1855. DOI: 10.1007/s11739-021-02702-2
22. Massoudi N., Mohit B. A Case-Control Study of the 2019 Influenza Vaccine and Incidence of COVID-19 Among Healthcare Workers // *J. Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 41, № 2. – P. 324–334. DOI: 10.1007/s10875-020-00925-0
23. Association between seasonal flu vaccination and COVID-19 among healthcare workers / M. Belingheri, M.E. Paladino, R. Latocca, G. De Vito, M.A. Riva // *Occup. Med. (Lond.)*. – 2020. – Vol. 70, № 9. – P. 665–671. DOI: 10.1093/occmed/kqaa197
24. Promising Expectations for Pneumococcal Vaccination during COVID-19 / H. Im, J. Ser, U. Sim, H. Cho // *Vaccines (Basel)*. – 2021. – Vol. 9, № 12. – P. 1507. DOI: 10.3390/vaccines9121507
25. Kapoula G.V., Vennou K.E., Bagos P.G. Influenza and Pneumococcal Vaccination and the Risk of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Diagnostics (Basel)*. – 2022. – Vol. 12, № 12. – P. 3086. DOI: 10.3390/diagnostics12123086
26. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review // *Biochem. Med. (Zagreb)*. – 2021. – Vol. 31, № 3. – P. 030501. DOI: 10.11613/BM.2021.030501
27. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / B.M. Henry, M.H. Santos de Oliveira, S. Benoit, M. Plebani, G. Lippi // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 58, № 7. – P. 1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369
28. D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Paliogiannis, A.A. Mangoni, P. Dettori, G.K. Nasrallah, G. Pintus, A. Zinellu // *Front. Public Health.* – 2020. – Vol. 8. – P. 432. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00432
29. Düz M.E., Balci A., Menekşe E. D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic Review and Meta-Analysis // *Tuberk. Toraks.* – 2020. – Vol. 68, № 4. – P. 353–360. DOI: 10.5578/tt.70351
30. Elevated D-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Shah, K. Shah, S.B. Patel, F.S. Patel, M. Osman, P. Velagapudi, M.K. Turagam, D. Lakireddy, J. Garg // *Cardiol. Rev.* – 2020. – Vol. 28, № 6. – P. 295–302. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000330
31. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19 / M. Ozen, A. Yilmaz, V. Cakmak, R. Beyoglu, A. Oskay, M. Seyit, H. Senol // *Am. J. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 40. – P. 55–59. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.12.023
32. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19 / A. Poudel, Y. Poudel, A. Adhikari, B.B. Aryal, D. Dangol, T. Bajracharya, A. Maharjan, R. Gautam // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 8. – P. e0256744. DOI: 10.1371/journal.pone.0256744
33. Interleukin-6 and severity of COVID-19 patients in Hefei, China / Z. Zhao, J. Xie, M. Yin, Y. Yang, C. Ding, Y. Gao, X. Ma // *Med. Mal. Infect.* – 2020. – Vol. 50, № 7. – P. 629–631. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.06.005
34. Ulhaq Z.S., Soraya G.V. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression // *Med. Mal. Infect.* – 2020. – Vol. 50, № 4. – P. 382–383. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.002
35. Correlation of SARS-CoV-2 Viral Load and Clinical Evolution of Pediatric Patients in a General Hospital From Buenos Aires, Argentina / M.E. Brizuela, S.E. Goñi, G.A. Cardama, M.A. Zinni, A.A. Castello, L.M. Sommesse, H.G. Farina // *Front. Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – P. 883395. DOI: 10.3389/fped.2022.883395
36. Comparison of Cycle Threshold and Clinical Status Among Different Age Groups of COVID-19 Cases / B. Mishra, J. Ranjan, P. Purushotham, P. Kar, P. Payal, S. Saha, V. Deshmukh, S. Das // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. e24194. DOI: 10.7759/cureus.24194
37. Association Between Upper Respiratory Tract Viral Load, Comorbidities, Disease Severity, and Outcome of Patients With SARS-CoV-2 Infection / H.C. Maltezou, V. Raftopoulos, R. Vorou, K. Papadima, K. Mellou, N. Spanakis, A. Kossyvakis, G. Gioula [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 223, № 7. – P. 1132–1138. DOI: 10.1093/infdis/jiaa804
38. Relationship of the cycle threshold values of SARS-CoV-2 polymerase chain reaction and total severity score of computerized tomography in patients with COVID 19 / A. Karahasan Yagci, R.C. Sarinoglu, H. Bilgin, Ö. Yanilmaz, E. Sayin, G. Deniz, M.M. Guncu, Z. Doyuk [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 101. – P. 160–166. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1449

39. Camargo J.F., Lin R.Y., Komanduri K.V. Lack of correlation between the SARS-CoV-2 cycle threshold (Ct) value and clinical outcomes in patients with COVID-19 // J. Med. Virol. – 2021. – Vol. 93, № 10. – P. 6059–6062. DOI: 10.1002/jmv.27171
40. Association of SARS-CoV-2 cycle threshold (Ct) values with clinical course and serum biomarkers in COVID-19 patients / I. Saglik, B. Ener, H. Akalin, B. Ozdemir, G. Ocakoglu, B. Yalcin, U. Onal, O.A. Guclu, N.A.A. Ozturk [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. – 2022. – Vol. 16, № 3. – P. 445–452. DOI: 10.3855/jidc.15818
41. Epidemiological Correlates of Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Values in the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / P.P. Salvatore, P. Dawson, A. Wadhwa, E.M. Rabold, S. Buono, E.A. Dietrich, H.E. Reses, J. Vuong [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 72, № 11. – P. e761–e767. DOI: 10.1093/cid/ciaa1469
42. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, К.Ф. Хафизов, Д.В. Дубоделов, С.В. Углева, Т.А. Семенов, А.А. Плоскирева, А.В. Горелов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 4. – С. 381–396. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>
43. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity / Y. Wang, L. Zhang, L. Sang, F. Ye, S. Ruan, B. Zhong, T. Song, A.N. Alshukairi [et al.] // J. Clin. Invest. – 2020. – Vol. 130, № 10. – P. 5235–5244. DOI: 10.1172/JCI138759
44. Viral and Antibody Kinetics of COVID-19 Patients with Different Disease Severities in Acute and Convalescent Phases: A 6-Month Follow-Up Study / X. Zhang, S. Lu, H. Li, Y. Wang, Z. Lu, Z. Liu, Q. Lai, Y. Ji [et al.] // Virol. Sin. – 2020. – Vol. 35, № 6. – P. 820–829. DOI: 10.1007/s12250-020-00329-9

Риск развития тяжелых клинических форм COVID-19 у сотрудников медицинских организаций в начальный период пандемии: внепрофессиональные факторы и лабораторные прогностические критерии / Т.А. Платонова, А.А. Голубкова, М.С. Скляр, Е.А. Карбовнича, С.С. Смирнова, К.В. Варченко, А.А. Иванова, А.Б. Комиссаров, Д.А. Лiozнов // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 97–114. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.10

UDC 619.9, 614.2

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.10.eng



Research article

THE RISK OF DEVELOPING SEVERE CLINICAL FORMS OF COVID-19 IN HEALTHCARE WORKERS IN THE INITIAL PERIOD OF THE PANDEMIC: NON-OCCUPATIONAL FACTORS AND LABORATORY PROGNOSTIC INDICATORS

T.A. Platonova^{1,2}, A.A. Golubkova^{3,4}, M.S. Sklyar^{1,5}, E.A. Karbovnichaya¹, S.S. Smirnova^{2,6}, K.V. Varchenko⁷, A.A. Ivanova⁷, A.B. Komissarov⁷, D.A. Liozнов^{7,8}

¹European Medical Center ‘UMMC-Health’, 113 Sheinkmana Str., Ekaterinburg, 620144, Russian Federation

²Ural State Medical University, 3 Repina Str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation

³Central Research Institute of Epidemiology, 3A Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russian Federation

⁴Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya Str., bldg 1, Moscow, 125993, Russian Federation

⁵Ural Mining and Metallurgical Company, 1 Uspenskii Ave., Verkhnyaya Pyshma, 624091, Russian Federation

⁶Federal Scientific Research Institute of Viral Infections ‘‘Virome’’, 23 Letnyaya Str., Ekaterinburg, 620030, Russian Federation

⁷Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17 Prof. Popova Str., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

⁸Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 L’va Tolstogo Str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Under the COVID-19 pandemic, healthcare workers were at the highest risk of getting infected with the disease; this necessitates specialized studies in this occupational group.

The aim of the study was to identify non-occupational risk factors and laboratory markers indicating that severe clinical forms of new coronavirus infection would probably develop in healthcare workers in the initial period of the pandemic.

The study included 366 workers who suffered COVID-19 in 2020–2021. The disease was confirmed by examining smears from the pharynx and nose with PCR. Some of the samples were examined using the SARS-CoV-2 whole genome se-

quencing technology. To determine laboratory prognostic indicators evidencing the development of more severe forms of the disease (pneumonia), a number of healthcare workers underwent laboratory examination during the acute period of the disease, namely: general clinical and biochemical blood tests, immunophenotyping of lymphocytes, analysis of the hemostasis system and cytokine levels. To study non-occupational risk factors of pneumonia, all healthcare workers after recovery were asked to fill in a Google form developed by the authors.

The most severe clinical forms of COVID-19 were registered in healthcare workers who were older than 40 years, with low physical activity and a body mass index higher than 25.0, had diabetes mellitus and chronic diseases of the genitourinary system.

When analyzing the results of laboratory tests, markers indicating development of pneumonia were identified and their critical values (cut-off points) were determined: the level of lymphocytes (below 1.955·10⁹/l), T-cytotoxic lymphocytes (below 0.455·10⁹/l), T-helpers (below 0.855·10⁹/l), natural killers (below 0.205·10⁹/l), platelets (below 239·10⁹/l), erythrocyte sedimentation rate (above 11.5 mm/h), D-dimer (above 0.325 mcg/ml), total protein (below 71.55 g/L), lactate dehydrogenase (above 196 U/L), C-reactive protein (above 4.17 mg/l), and interleukin-6 (above 3.63 pg/l).

The study identified non-occupational risk factors causing development of severe COVID-19 and established laboratory prognostic indicators.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, healthcare workers, clinical manifestations, non-occupational risk factors, laboratory markers, prognostic indicators of severe clinical forms.

References

1. Briko N.I., Kagramanyan I.N., Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernyavskaya O.P., Polezhaeva N.A. Pandemic COVID-19. Prevention Measures in the Russian Federation. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 4–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12 (in Russian).
2. Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleev V.V. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment. *Infektsiya i immunitet*, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 421–445. DOI: 10.15789/2220-7619-CEC-1473 (in Russian).
3. Liang W.-H., Guan W.-J., Li C.-C., Li Y.-M., Liang H.-R., Zhao Y., Liu X.-Q., Sang L. [et al.]. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 6, pp. 2000562. DOI: 10.1183/13993003.00562-2020
4. Zhang T., Huang W.-S., Guan W., Hong Z., Gao J., Gao G., Wu G., Qin Y.-Y. Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J. Thorac. Dis.*, 2020, vol. 12, no. 12, pp. 7429–7441. DOI: 10.21037/jtd-20-1743
5. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 7, pp. 747–754. DOI: 10.1002/jmv.25807
6. Zhidkova E.A., Gutor E.M., Tkachenko Yu.A., Rogova I.V., Popova I.A., Gurevich K.G. Retrospective analysis of risk factors for COVID-19 in the working population. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, 2021, vol. 10, no. 2 (37), pp. 25–30. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-25-30 (in Russian).
7. Xiang G., Xie L., Chen Z., Hao S., Fu C., Wu Q., Liu X., Li S. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Ann. Palliat. Med.*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 2723–2735. DOI: 10.21037/apm-20-1278

© Platonova T.A., Golubkova A.A., Sklyar M.S., Karbovnichaya E.A., Smirnova S.S., Varchenko K.V., Ivanova A.A., Komissarov A.B., Lioznov D.A., 2023

Tatyana A. Platonova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Epidemiological Department-epidemiologist; Assistant at the Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of Sanitary-Epidemiological Service (e-mail: fill.1990@inbox.ru; tel.: +7 (343) 344-27-67 (ext. 1894); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5441-854X>).

Alla A. Golubkova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher at the Laboratory for Healthcare-Associated Infections; Professor of the Department of Epidemiology (e-mail: allagolubkova@yandex.ru; tel.: +7 (912) 617-39-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4812-2165>).

Mikhail S. Sklyar – Doctor of Medical Sciences, general director; advisor to the general director (e-mail: info@ugmk-clinic.ru; tel.: +7 (343) 344-27-67 (ext. 1000); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1692-522X>).

Elena A. Karbovnichaya – Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory (e-mail: KarbovnichayaEA@ugmk-clinic.ru; tel.: +7 (343) 344-27-67 (ext. 1940); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6236-4916>).

Svetlana S. Smirnova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of Sanitary-Epidemiological Service; Leading Researcher, Head of Ural-Siberian scientific-methodological center for the prevention of healthcare-associated infections (e-mail: smirnova_ss69@mail.ru; tel.: +7 (343) 261-99-47 (ext. 106); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-4611>).

Kirill V. Varchenko – Leading Programmer at the Department of Etiology and Epidemiology (e-mail: kirill.varchenko@gmail.com; tel.: +7 (911) 176-25-75; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3273-0660>).

Anna A. Ivanova – Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Virology (e-mail: anna.e.svobodnyy@gmail.com; tel.: +7 (911) 758-44-84; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3495-4393>).

Andrey B. Komissarov – Head of the Laboratory of Molecular Virology (e-mail: a.b.komissarov@gmail.com; tel.: +7 (921) 927-37-29; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1733-1255>).

Dmitry A. Lioznov – Doctor of Medical Sciences, director; Head of the Department for Infectious Diseases and Epidemiology (e-mail: office@influenza.spb.ru; tel.: +7 (812) 499-15-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-7354>).

8. Galkina S.N., Rybalko A.S., Karpun N.A., Zolotova E.A., Perekhodov S.N., Chaus N.I. Methylprednisolone continuous infusion versus tocilizumab in treatment of hospitalized COVID-19 patients: Retrospective data analysis and comparison of effects. *Meditsinskii alfavit*, 2022, no. 23, pp. 15–19. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-23-15-19 (in Russian).
9. Calo F., Russo A., Camaioni C., De Pascalis S., Coppola N. Burden, risk assessment, surveillance and management of SARS-CoV-2 infection in health workers: a scoping review. *Infect. Dis. Poverty*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 139. DOI: 10.1186/s40249-020-00756-6
10. Chou R., Dana T., Buckley D.I., Selph S., Fu R., Totten A.M. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. *Ann. Intern. Med.*, 2020, vol. 173, no. 2, pp. 120–136. DOI: 10.7326/M20-1632
11. Nguyen L.H., Drew D.A., Graham M.S., Joshi A.D., Guo C.-G., Ma W., Mehta R.S., Warner E.T. [et al.]. Coronavirus Pandemic Epidemiology Consortium. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*, 2020, vol. 9, no. 5, pp. e475–e483. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X
12. Platonova T.A., Golubkova A.A., Tutelyan A.V., Smirnova S.S. The incidence of COVID-19 medical workers. The issues of biosafety and occupational risk factors. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*, 2021, vol. 20, no. 2, pp. 4–11. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11 (in Russian).
13. Sisin Y.I., Golubkova A.A., Kozlova I.I., Ostapenko N.A. Epidemiological risks and lessons from the first wave of new coronavirus infection (COVID-19) in medical organizations. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*, 2020, vol. 25, no. 4, pp. 156–166. DOI: 10.17816/EID54401 (in Russian).
14. Molani S., Hernandez P.V., Roper R.T., Duvvuri V.R., Baumgartner A.M., Goldman J.D., Ertekin-Taner N., Funk C.C. [et al.]. Risk factors for severe COVID-19 differ by age for hospitalized adults. *Sci. Rep.*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 6568. DOI: 10.1038/s41598-022-10344-3
15. Kim L., Garg S., O'Halloran A., Whitaker M., Pham H., Anderson E.J., Armistead I., Bennett N.M. [et al.]. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 72, no. 9, pp. e206–e214. DOI: 10.1093/cid/ciaa1012
16. Ko J.Y., Danielson M.L., Town M., Derado G., Greenlund K.J., Kirley P.D., Alden N.B., Yousey-Hindes K. [et al.]. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 72, no. 11, pp. e695–e703. DOI: 10.1093/cid/ciaa1419
17. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y. [et al.]. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
18. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.-J., Azkur A.K., Azkur D., Gan H., Sun Y.-L. [et al.]. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 2021, vol. 76, no. 2, pp. 428–455. DOI: 10.1111/all.14657
19. Kim Y., Latz C.A., DeCarlo C.S., Lee S., Png C.Y.M., Kibrik P., Sung E., Alabi O., Dua A. Relationship between blood type and outcomes following COVID-19 infection. *Semin. Vasc. Surg.*, 2021, vol. 34, no. 3, pp. 125–131. DOI: 10.1053/j.semvasc.2021.05.005
20. Conlon A., Ashur C., Washer L., Eagle K.A., Hofmann Bowman M.A. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am. J. Infect. Control*, 2021, vol. 49, no. 6, pp. 694–700. DOI: 10.1016/j.ajic.2021.02.012
21. Candelli M., Pignataro G., Torelli E., Gulli A., Celestino Nista E., Petrucci M., Saviano A., Marchesini D. [et al.]. Effect of influenza vaccine on COVID-19 mortality: a retrospective study. *Intern. Emerg. Med.*, 2021, vol. 16, no. 7, pp. 1849–1855. DOI: 10.1007/s11739-021-02702-2
22. Massoudi N., Mohit B. A Case-Control Study of the 2019 Influenza Vaccine and Incidence of COVID-19 Among Healthcare Workers. *J. Clin. Immunol.*, 2021, vol. 41, no. 2, pp. 324–334. DOI: 10.1007/s10875-020-00925-0
23. Belingheri M., Paladino M.E., Latocca R., De Vito G., Riva M.A. Association between seasonal flu vaccination and COVID-19 among healthcare workers. *Occup. Med. (Lond.)*, 2020, vol. 70, no. 9, pp. 665–671. DOI: 10.1093/occmed/kqaa197
24. Im H., Ser J., Sim U., Cho H. Promising Expectations for Pneumococcal Vaccination during COVID-19. *Vaccines (Basel)*, 2021, vol. 9, no. 12, pp. 1507. DOI: 10.3390/vaccines9121507
25. Kapoula G.V., Vennou K.E., Bagos P.G. Influenza and Pneumococcal Vaccination and the Risk of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*, 2022, vol. 12, no. 12, pp. 3086. DOI: 10.3390/diagnostics12123086
26. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochem. Med. (Zagreb)*, 2021, vol. 31, no. 3, pp. 030501. DOI: 10.11613/BM.2021.030501
27. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, vol. 58, no. 7, pp. 1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369
28. Paliogiannis P., Mangoni A.A., Dettori P., Nasrallah G.K., Pintus G., Zinellu A. D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Public Health*, 2020, vol. 8, pp. 432. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00432
29. Düz M.E., Balci A., Menekşe E. D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Tuberk. Toraks*, 2020, vol. 68, no. 4, pp. 353–360. DOI: 10.5578/tt.70351
30. Shah S., Shah K., Patel S.B., Patel F.S., Osman M., Velagapudi P., Turagam M.K., Lakkireddy D., Garg J. Elevated D-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol. Rev.*, 2020, vol. 28, no. 6, pp. 295–302. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000330
31. Ozen M., Yilmaz A., Cakmak V., Beyoglu R., Oskay A., Seyit M., Senol H. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.*, 2021, vol. 40, pp. 55–59. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.12.023

32. Poudel A., Poudel Y., Adhikari A., Aryal B.B., Dangol D., Bajracharya T., Maharjan A., Gautam R. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 8, pp. e0256744. DOI: 10.1371/journal.pone.0256744
33. Zhao Z., Xie J., Yin M., Yang Y., Ding C., Gao Y., Ma X. Interleukin-6 and severity of COVID-19 patients in Hefei, China. *Med. Mal. Infect.*, 2020, vol. 50, no. 7, pp. 629–631. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.06.005
34. Ulhaq Z.S., Soraya G.V. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med. Mal. Infect.*, 2020, vol. 50, no. 4, pp. 382–383. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.002
35. Brizuela M.E., Goñi S.E., Cardama G.A., Zinni M.A., Castello A.A., Sommese L.M., Farina H.G. Correlation of SARS-CoV-2 Viral Load and Clinical Evolution of Pediatric Patients in a General Hospital From Buenos Aires, Argentina. *Front. Pediatr.*, 2022, vol. 10, pp. 883395. DOI: 10.3389/fped.2022.883395
36. Mishra B., Ranjan J., Purushotham P., Kar P., Payal P., Saha S., Deshmukh V., Das S. Comparison of Cycle Threshold and Clinical Status Among Different Age Groups of COVID-19 Cases. *Cureus*, 2022, vol. 14, no. 4, pp. e24194. DOI: 10.7759/cureus.24194
37. Maltezou H.C., Raftopoulos V., Vorou R., Papadima K., Mellou K., Spanakis N., Kossyvakis A., Gioula G. [et al.]. Association Between Upper Respiratory Tract Viral Load, Comorbidities, Disease Severity, and Outcome of Patients With SARS-CoV-2 Infection. *J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 223, no. 7, pp. 1132–1138. DOI: 10.1093/infdis/jiaa804
38. Karahasan Yagci A., Sarinoglu R.C., Bilgin H., Yanilmaz Ö., Sayin E., Deniz G., Guncu M.M., Doyuk Z. [et al.]. Relationship of the cycle threshold values of SARS-CoV-2 polymerase chain reaction and total severity score of computerized tomography in patients with COVID 19. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 101, pp. 160–166. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1449
39. Camargo J.F., Lin R.Y., Komanduri K.V. Lack of correlation between the SARS-CoV-2 cycle threshold (Ct) value and clinical outcomes in patients with COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93, no. 10, pp. 6059–6062. DOI: 10.1002/jmv.27171
40. Saglik I., Ener B., Akalin H., Ozdemir B., Ocakoglu G., Yalcin B., Onal U., Guclu O.A., Ozturk N.A.A. [et al.]. Association of SARS-CoV-2 cycle threshold (Ct) values with clinical course and serum biomarkers in COVID-19 patients. *J. Infect. Dev. Ctries*, 2022, vol. 16, no. 3, pp. 445–452. DOI: 10.3855/jidc.15818
41. Salvatore P.P., Dawson P., Wadhwa A., Rabold E.M., Buono S., Dietrich E.A., Reses H.E., Vuong J. [et al.]. Epidemiological Correlates of Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Values in the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 72, no. 11, pp. e761–e767. DOI: 10.1093/cid/ciaa1469
42. Akimkin V.G., Popova A.Yu., Khafizov K.F., Dubodelov D.V., Ugleva S.V., Semenenko T.A., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. [et al.]. COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Report II: dynamics of the circulation of SARS-CoV-2 genetic variants. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2022, vol. 99, no. 4, pp. 381–396. DOI: 10.36233/0372-9311-295 (in Russian).
43. Wang Y., Zhang L., Sang L., Ye F., Ruan S., Zhong B., Song T., Alshukairi A.N. [et al.]. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, no. 10, pp. 5235–5244. DOI: 10.1172/JCI138759
44. Zhang X., Lu S., Li H., Wang Y., Lu Z., Liu Z., Lai Q., Ji Y. [et al.]. Viral and Antibody Kinetics of COVID-19 Patients with Different Disease Severities in Acute and Convalescent Phases: A 6-Month Follow-Up Study. *Viol. Sin.*, 2020, vol. 35, no. 6, pp. 820–829. DOI: 10.1007/s12250-020-00329-9

Platonova T.A., Golubkova A.A., Sklyar M.S., Karbovnichaya E.A., Smirnova S.S., Varchenko K.V., Ivanova A.A., Komissarov A.B., Lioznov D.A. The risk of developing severe clinical forms of COVID-19 in healthcare workers in the initial period of the pandemic: non-occupational factors and laboratory prognostic indicators. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 97–114. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.10.eng

Получена: 17.01.2023

Одобрена: 13.02.2023

Принята к публикации: 10.03.2023

УДК 614:31

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.11

Читать
онлайн

Научная статья

МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫЕ К АНТИБИОТИКАМ ШТАММЫ И ГЕНЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ *SALMONELLA STRAINS*, ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ МЯСА КУР (ХАНОЙ, ВЬЕТНАМ)

Ксуан Да Фам¹, Хао Ле Ти Хонг², Хуен Тран Ти Тан³, Лонг Тхан Ле²,
Хао Вин Ле², Нин Хан Ти², Минь Ле Тран⁴, Нгуен Тан Трунг²

¹Вьетнамский национальный университет, Вьетнам, г. Хошимин

²Национальный институт контроля пищевых продуктов, Вьетнам, г. Ханой, Фам Тан Дуат-Стрит, 65

³Исследовательский институт стволовых клеток и генных технологий Vinmec, Вьетнам, г. Ханой

⁴Специализированная средняя школа для одаренных студентов Ханойского университета науки, Вьетнам, г. Ханой, ул. Луонг Винь, 182

Salmonella enterica является одним из опасных пищевых патогенов (список Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)). Во Вьетнаме продукция птицеводства является одним из наиболее широко распространённых мясных продуктов и основным источником *S. enterica*.

Изучены мультирезистентные штаммы *Salmonella*, определена чувствительность к антибиотикам с использованием 15 разных типов препаратов и осуществлено последующее секвенирование для анализа генов устойчивости к антибиотикам, генотипов, типирования на основе мультилокусных последовательностей (MLST) и анализа плазмид.

Результаты тестов на чувствительность к антибиотикам показали фенотипическую устойчивость к 9–11 типам антимикробных препаратов у всех изученных штаммов. Определены 43 гена в шести секвенированных штаммах, которые были связаны с устойчивостью к антибиотикам: штаммы, носящие спектр генов, связанных с аминогликозидной устойчивостью (*aac* (3), *aac* (6), *ant* (3), *aph* (3), *aph* (6), *aadA*); все штаммы с генами *blaCTX-M-55* или *blaCTX-M-65*, которые устойчивы к антибиотикам третьего поколения; часто в секвенированных изолятах также обнаруживались гены *sul1*, *sul2*, *sul3*, *tet* (A), *qnrS1*, *floR*, *dfrA14* или *dfrA27*. Помимо этого, геномное секвенирование показало, что все штаммы содержали острова патогенности SPI 1, SPI 2, SPI 3, создавая таким образом большое количество потенциальных триггеров заболевания. В некоторых штаммах были обнаружены *Sб3PI*, SPI 9, SPI 13, SPI 14 и плазмиды, такие как *Col156*, *IncHI2*, *IncHI2A*, *IncFIB*, *Col* (MGD2).

Ключевые слова: антимикробные препараты, *Salmonella*, мультирезистентность, фактор вирулентности, плазида, куриное мясо, ген устойчивости к антибиотикам, остров патогенности (ОП), бета-лактамазы.

© Ксуан Да Фам, Хао Ле Ти Хонг, Хуен Тран Ти Тан, Лонг Тхан Ле, Хао Вин Ле, Нин Хан Ти, Минь Ле Тран, Нгуен Тан Трунг, 2023

Ксуан Да Фам – доктор медицинских наук, доцент, директор Центра генетического и репродуктивного здоровья, факультет медицины (e-mail: drdapro.sc@gmail.com; тел.: (+84) 913 832177; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2262-3028>).

Хао Ле Ти Хонг – доктор медицинских наук, доцент, генеральный директор (e-mail: lethihonghao@yahoo.com; тел.: (+84) 904 248167; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3570-8570>).

Хуен Тран Ти Тан – доктор медицинских наук, заведующий отделом генетической биомедицины (e-mail: v.huyenttt47@vinmec.com; тел.: (+84) 243 9753222).

Лонг Ле Тхан – магистр, научный сотрудник лаборатории микробиологии пищевых продуктов (e-mail: lethanhlong.ltl@gmail.com; тел.: (+84) 936 450430; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4520-0236>).

Хао Вин Ле – бакалавр, научный сотрудник (e-mail: vinhhoa.lvh@gmail.com; тел.: (+84) 363 059456; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5360-4260>).

Нин Хан Ти – бакалавр, научный сотрудник лаборатории микробиологии пищевых продуктов (e-mail: ninhhanh891997@gmail.com; тел.: (+84) 338 273077; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9693-3507>).

Минь Ле Тран – ученик (e-mail: tranleminhntt@gmail.com; тел.: (+84) 942 472005; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2371-027X>).

Нгуен Тан Трунг – магистр, научный сотрудник микробиологии пищевых продуктов (e-mail: trungnt@nifc.gov.vn; тел.: (+84) 349 363269; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8732-9911>).

Salmonella enterica является широко распространённым фактором риска вспышек пищевых инфекций во всем мире (Центр вновь возникающих инфекций и инфекционных заболеваний, 2016). *Salmonella enterica* подразделяется на шесть подвигов, которые в целом составляют более 2600 серотипов. Из этих шести подвигов основной причиной заболевания сальмонеллезом у людей является *S. enterica* subsp. *Enterica* [1]. Основным источником инфекции считаются продукты животного происхождения, поскольку *Salmonella* обнаруживается в продуктах птицеводства, в особенности в курином мясе и яйцах [2].

В странах с низким и средним уровнем доходов, таких как Вьетнам, для контроля над бактериальным загрязнением сельскохозяйственных животных широко применялись антибиотики, считающиеся эффективным решением данной проблемы. Чрезмерное использование антибиотиков в сельском хозяйстве и ветеринарной практике привело к появлению мультирезистентных организмов (МРО) и генетических локусов с передачей данного свойства.

Инфекция, вызываемая мультирезистентными *Salmonella*, стала серьезной проблемой для систем здравоохранения. В предыдущих исследованиях сообщалось, что появление и распространение мультирезистентных серотипов *Salmonella* в окружающей среде обусловлено чрезмерным применением антибиотиков в сельском хозяйстве [3]. В недавнем исследовании распространения эндемичных *Salmonella* в сыром мясе, приобретенном на традиционных рынках в городе Хо Ши Мин, было обнаружено, что изолированные *Salmonella* в 37,89 % случаях были устойчивы как минимум к одному антибиотику. 22,98 % бактерий были устойчивы к антибиотикам в количестве от двух до пяти, а 8,70 % были устойчивы более чем к шести антибиотикам [4]. Помимо широкой распространённости *Salmonella*, обнаруженной на фермах по выращиванию бройлеров, была установлена и устойчивость 66,85 % изолятов *Salmonella* к 2–9 антибиотикам. В р. Меконге (Вьетнам) были обнаружены 62 штамма с мультирезистентностью [5].

Для лучшего понимания взаимосвязи между фенотипом и генотипами бактерий необходимо изучить степень их устойчивости к антибиотикам всех классов, обращая внимание на мутации, которые могут быть причиной данной устойчивости. Это может быть сделано путем использования различных методов классического молекулярного типирования для исследования последовательной передачи устойчивой к антибиотикам *Salmonella* человеку, животным и объектам окружающей среды. Такими методами среди прочих являются пульс-электро-

форез (PFGE) [6] и типирование на основе мультилокусных последовательностей (MLST) [7].

Влияние устойчивости к антибиотикам на здоровье человека вызывает серьезную тревогу у врачей и работников сельского хозяйства, поскольку антибиотики часто применяются для контроля над инфекциями. Однако ограничения данного метода заключаются в недостаточной способности выделить близкородственные изоляты *Salmonella* при изучении вспышек заболевания и дифференцировать изоляты внутри одного серотипа, выделенные из организмов разных носителей. Применение полногеномного секвенирования (WGS) оказало огромное влияние на изучение молекулярной эпидемиологии патогенов, устойчивых к антибиотикам [8]. В исследовании с применением полногеномного секвенирования в Дании было обнаружено, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), пангеном, k-меры и различия нуклеотидных деревьев имели неоспоримые преимущества перед классическим типированием и были применены для оценки связи определенных изолятов и вспышек, вызванных *S. Typhimurium* [9].

Цель исследования – оценка распространения контаминации *Salmonella* в куриных тушках и анализ генов устойчивости к антибиотикам, генотипов, мультилокусных последовательностей, факторов вирулентности и плазмид в полногеномном секвенировании различных серотипов *Salmonella*, выделенных из зараженных образцов.

Материалы и методы. Шесть штаммов, изученных в данном исследовании, были выделены из цельных тушек цыплят, закупленных на рынках в Ханое в сентябре 2019 г., согласно методу MLG 4.10, разработанному Департаментом сельского хозяйства США¹.

Восприимчивость к антибиотикам определялась с помощью:

- дисков Liofilchem (Италия) в тестах со следующими антибиотиками: цефуроксим (CXM, 30 мкг), цефтриаксон (CRO, 30 мкг), цефокситин (FOX, 30 мкг), цефазолин (CZ, 30 мкг), цефотаксим (CTX, 30 мкг), цефтазидим (CAZ, 30 мкг);

- набора бета-лактамаз расширенного спектра, согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI)²: цефотаксим (CTX, 30 мкг); цефотаксим + клавулановая кислота (CTL, 30 + 10 мкг); цефтазидим (CAZ, 30 мкг), цефтазидим + клавулановая кислота (CAL, 30 + 10 мкг);

- набора AmpC, согласно рекомендациям CLSI²: цефотаксим (CTX, 30 мкг); цефотаксим 30 мкг + клоксациллин (CTC); цефтазидим (CAZ, 30 мкг), цефтазидим 30 мкг + клоксациллин (CAC), гентамицин (CN, 10 мкг), тетрациклин (TE, 30 мкг), ципроф-

¹ Isolation and Identification of Salmonella from Meat, Poultry, Pasteurized Egg, and Siluriformes (Fish) Products and Carcass and Environmental Sponges. Laboratory Guidebook. – USDA, 2019.

² Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. – 32nd ed. – Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2022.

локсацин (CIP, 5 мкг), хлорамфеникол (C, 10 мкг), ампициллин (AMP, 10 мкг), меропенем (MRP, 10 мкг), имипенем (IMI 10 мкг), налидиксовая кислота (NA, 30 мкг), триметоприм (TM, 5 мкг).

Краткое описание процедуры: приготовить суспензии штаммов *Salmonella spp.* ($1,0 \cdot 10^6$ КОЕ/мл); погрузить стерильный хлопковый тампон в стандартизованную бактериальную суспензию; инокулировать на агаре путем посева штриховым методом с применением тампона, содержащего посевную культуру; поместить диск с антибиотиком на поверхность высушенной чашки с инокулятом; инкубировать чашки в перевернутом положении при температуре 37 °C в течение 16–18 ч.

Escherichia coli (ATCC 25922) была использована в качестве контроля. *Salmonella spp.*, которые показали устойчивость к более чем трем классам антибиотиков и более чем к одному антибиотику в каждом классе, считались мультирезистентными организмами (МРО).

Геномная ДНК была извлечена из 1 мл культуры, выращенной за ночь в сердечно-мозговом бульоне (BHI; BD, США), с применением мини-набора PureLink™ для извлечения геномной ДНК (Invitrogen, Thermofisher scientific) согласно протоколу производителя. Для секвенирования была подготовлена библиотека, полногеномное секвенирование выполнено с помощью системы Illumina MiSeq (Illumina, Сан-Диего, Калифорния, США) согласно инструкциям соответствующих производителей.

Последовательные показания были проанализированы при помощи ресурса по типированию *Salmonella* In Silico Typing Resource для идентификации серотипов [10]. Для скрининга генов устойчивости к антибиотикам и репликационной плазмид применялся ABRicate [11]. Ген устойчивости к антибиотикам определялся путем скрининга отобранного генома и его сравнения с базами данных Resfinder [12], CARD [13] и ARG-ANNOT [14]. Поиск репли-

конов плазмид осуществлялся путем скрининга отобранного генома и его сравнения с базой данных PlasmidFinder [15].

Профили устойчивости к антибиотикам изолятов *Salmonella* приведены в табл. 1. Все эти шесть изолятов были устойчивы как минимум к 9 из 15 проанализированных антимикробных препаратов.

Тест на определение чувствительности к антибиотикам показал, что 100%-ная устойчивость к 7 антибиотикам из 15 была выявлена у 6 штаммов *Salmonella*, включая такие препараты, как цефуроксим, цефтриаксон, цефазолин, цефотаксим, тетрациклин и ампициллин. Высокая устойчивость к другим антибиотикам, таким как триметоприм, хлорамфеникол и налидиксовая кислота, была также выявлена у 5 из 6 изученных изолятов. У 4 изолятов была определена устойчивость к гентамицину, а половина из них были устойчивы к цефтазидиму. Кроме того, все 6 штаммов были чувствительны к цефокситину и ципрофлоксацину. Схожий результат был получен в тесте с антибиотиками четвертого поколения, имипенемом и меропенемом, где устойчивость отсутствовала у всех 6 штаммов.

Для дальнейшего генетического анализа 6 изолятов были секвенированы при помощи платформы для секвенирования следующего поколения Illumina. Контроль качества показал, что результаты секвенирования варьируются от 441 192 показаний для образца 25_S6 до 811 290 показаний для образца 56_S15 со средней длиной последовательности 235–239 п.о. После успешной компоновки был получен размер генома *Salmonella* от 4,6 млн п.о. до 4,9 млн п.о. с примерно 52 % ГЦ-состава, как показано в табл. 2.

Согласно прогнозу *in silico*, секвенированные геномы изолятов с мультирезистентностью в целом являются носителями 43 различных генов устойчивости к антибиотикам (табл. 3), которые принадлежат к различным классам препаратов (табл. 4).

Таблица 1

Профили устойчивости к антибиотикам изолятов *Salmonella*

Образец	CXM	CRO	FOX	CZ	CTX	CAZ	TMP	TE	C	CN	NA	CIP	AMP	IMI	MRP	Устойчивость, препаратов, всего
64_S19	R	R	S	R	R	I	S	R	R	R	R	S	R	S	S	9
13_S3	R	R	S	R	R	S	R	R	R	I	R	S	R	S	S	9
25_S6	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	S	9
52_S14	R	R	S	R	R	I	R	R	R	R	R	S	R	S	S	10
56_S15	R	R	S	R	R	R	R	R	S	R	R	S	R	S	S	10
21_S5	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	11
Устойчивость, препаратов, всего	6/6	6/6	0/6	6/6	6/6	3/6	5/6	6/6	5/6	4/6	5/6	0/6	6/6	0/6	0/6	

Примечание: R – устойчивость, S – чувствительность, I – промежуточное состояние; цефуроксим (CXM), цефтриаксон (CRO), цефокситин (FOX), цефазолин (CZ), цефотаксим (CTX), цефтазидим (CAZ), триметоприм (TMP), тетрациклин (TE), хлорамфеникол (C), гентамицин (CN), налидиксовая кислота (NA), ципрофлоксацин (CIP), ампициллин (AMP), имипенем (IMI), меропенем (MRP).

Таблица 2

Характеристики сконпонованного генома

Образец	Показания	Средняя длина	Контиги	Длина генома	Средняя длина контига	N50	ГЦ
13 S3	740518	236	393	4788214	116030	29823	52,21
21 S5	763692	239	428	4931166	146003	24548	52,40
25 S6	441192	235	530	4878881	85034	18804	52,51
52 S14	676386	239	506	4924654	102730	22592	52,54
56 S15	811290	237	383	4678161	262392	30011	52,36
64 S19	771120	237	508	4918718	65335	22505	52,48

Таблица 3

Распределение генов устойчивости к антибиотикам в серотипах *Salmonella* на основании прогноза *in silico*

Класс препаратов	Ген	Образец					
		21 S5	25 S6	64 S19	13 S3	52 S14	56 S15
		Количество генов устойчивости к антимикробным препаратам					
		17	18	20	27	27	27
Rifampin	<i>arr-3_4</i>						
	<i>arr2</i>						
	<i>arr3</i>						
Aminoglycoside	<i>aac(3)-IIa</i>						
	<i>aac(3)-IIId_1</i>						
	<i>aac(3)-IVa_1</i>						
	<i>aac(6)-Iaa_1</i>						
	<i>aac(6)-Ib-cr_1</i>						
	<i>aac(6)-Iy</i>						
	<i>aadA1-pm</i>						
	<i>aadA16_1</i>						
	<i>aadA22</i>						
	<i>ant(3)-Ia_1</i>						
	<i>aph(3)-Ib_5</i>						
	<i>aph(3)-Ia_3</i>						
	<i>aph(3)-Ia_7</i>						
	<i>aph(4)-Ia_1</i>						
	<i>aph(6)-Id_1</i>						
Beta-lactam	<i>bla</i> _{CTX-M-55 1}						
	<i>bla</i> _{CTX-M-65 1}						
	<i>bla</i> _{TEM-1B 1}						
Diaminopyrimidine	<i>dfrA14_5</i>						
	<i>dfrA27_1</i>						
Chloramphenicol	<i>catA2_1</i>						
	<i>flor_2</i>						
Fosfomycin	<i>fosA3_1</i>						
	<i>fosA7_1</i>						
Lincosamide	<i>linG</i>						
	<i>Inu(F)_1</i>						
Multidrug classes	<i>golS</i>						
	<i>mdsA</i>						
	<i>mdsB</i>						
	<i>mdsC</i>						
	<i>mdtK</i>						
	<i>Mrx</i>						
Macrolides	<i>sdiA</i>						
	<i>mph(A)-2</i>						
Quinolone	<i>qnrS1_1</i>						
Sulfonamides	<i>sul1_5</i>						
	<i>sul2_2</i>						
	<i>sul3_2</i>						
Tetracyclin	<i>tet(A)_6</i>						
	<i>tetR</i>						

Примечание:


 Отсутствие (отрицательный результат). Наличие (положительный результат).

Таблица 4

Гены антимикробной устойчивости изолятов *Salmonella*

Устойчи- вость к антибио- тикам	Код штамма	Штамм	Класс препаратов											
			Амино- гликозид	Бета- лактам	Хлорам- феникол	Кинолон	Макро- лиды	Тетрацик- лин	Сульфо- намиды	Фосфо- мицин	Диамино- пиримидин	Рифам- пин	Линко- замид	Мульти- лекарствен- ные классы
CXM- CRO-CZ- CTX- CAZ-TM- CN-TE-C- AMP	13_S3	Newport	<i>aac(3)-IId_1</i> ; <i>aac(3)-IIa</i> ; <i>aadA22</i> ; <i>ant(3'')-Ia_1</i> ; <i>aph(3')-Ia_3</i> ; <i>aph(6)-Id_1</i> ; <i>aac(6')-Iaa_1</i> ; <i>aac(6')-Iy</i> ;	<i>bla</i> _{CTX-M-55_1} ; <i>bla</i> _{TEM-1B_1}	<i>floR_2</i>	<i>qnrS1_1</i> ;	<i>mph(A)_2</i> ;	<i>tet(A)_6</i> ; <i>TetR</i>			<i>dfrA14_5</i>	<i>arr-2</i> ; <i>arr-3_4</i>	<i>linu(F)_1</i> ; <i>linG</i> ;	<i>golS</i> ; <i>mdsA</i> ; <i>mdsB</i> ; <i>mdsC</i> ; <i>mdtK</i> ; <i>Mrx</i> ; <i>sdiA</i> ;
CXM- CRO-CZ- CTX- CAZ-TM- C-AMP	21_S5	Infantis	<i>aac(3)-IVa_1</i> ; <i>aac(3)-IV</i> ; <i>aac(6')-Iaa_1</i> ; <i>ant(3'')-Ia_1</i> ; <i>aph(4)-Ia_1</i> ; <i>aac(6')-Iy</i> ; <i>aadA1-pm</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-65_1}	<i>floR_2</i>			<i>tet(A)_6</i> ; <i>TetR</i>	<i>sul1_5</i> ;					<i>golS</i> ; <i>mdsA</i> ; <i>mdsB</i> ; <i>mdsC</i> ; <i>mdtK</i> ; <i>sdiA</i> ;
CXM- CRO-CZ- CTX- CAZ-TM- CN-TE-C- AMP	25_S6	Infantis	<i>aac(3)-IVa_1</i> ; <i>aac(6')-Iaa_1</i> ; <i>ant(3'')-Ia_1</i> ; <i>aph(4)-Ia_1</i> ; <i>aac(6')-Iy</i> ; <i>aadA1-pm</i> ;	<i>bla</i> _{CTX-M-65_1}	<i>floR_2</i>			<i>tet(A)_6</i> ; <i>TetR</i>	<i>sul1_5</i> ;		<i>dfrA14_5</i>			<i>golS</i> ; <i>mdsA</i> ; <i>mdsB</i> ; <i>mdsC</i> ; <i>mdtK</i> ; <i>sdiA</i> ;
CXM- CRO-CZ- CTX- CAZ-TM- TE-C- AMP	52_S14	Mele- agrisdis	<i>aac(3)-IId_1</i> ; <i>aac(3)-IIa</i> ; <i>aac(6')-Iaa_1</i> ; <i>aac(6')-Ib-cr_1</i> ; <i>aadA16_1</i> ; <i>aph(3'')-Ib_5</i> ; <i>aph(6)-Id_1</i> ;	<i>bla</i> _{CTX-M-55_1} ; <i>bla</i> _{TEM-1B_1}	<i>catA2_1</i> ; <i>floR_2</i>		<i>mph(A)_2</i>	<i>tet(A)_6</i> ; <i>TetR</i>	<i>sul1_5</i> ; <i>sul2_2</i> ;	<i>fosA7_1</i> ;	<i>dfrA27_1</i>	<i>arr-3_4</i> ; <i>arr-3</i> ;		<i>golS</i> ; <i>mdsA</i> ; <i>mdsB</i> ; <i>mdsC</i> ; <i>mdtK</i> ; <i>sdiA</i> ; <i>Mrx</i>
CXM- CRO-CZ- CTX- CAZ-TM- CN-TE-C- AMP	56_S15	Muenster	<i>aac(3)-IId_1</i> ; <i>aac(6')-Iaa_1</i> ; <i>ant(3'')-Ia_1</i> ; <i>aph(3')-Ia_3</i> ; <i>aph(6)-Id_1</i> ; <i>aac(3)-IIa</i> ; <i>aac(6')-Iy</i> ; <i>aadA22</i> ;	<i>bla</i> _{CTX-M-55_1} ; <i>bla</i> _{TEM-1B_1}	<i>floR_2</i>	<i>qnrS1_1</i> ;		<i>tet(A)_6</i> ; <i>TetR</i>	<i>sul3_2</i>		<i>dfrA14_5</i>	<i>arr-3_4</i> ; <i>arr-2</i>	<i>linu(F)_1</i> ; <i>linG</i> ;	<i>golS</i> ; <i>mdsA</i> ; <i>mdsB</i> ; <i>mdsC</i> ; <i>mdtK</i> ; <i>sdiA</i> ;
CXM- CRO-CZ- CTX- CAZ-TM- CN-C- AMP	64_S19	Infantis	<i>aac(3)-IVa_1</i> ; <i>aac(6')-Iaa_1</i> ; <i>ant(3'')-Ia_1</i> ; <i>aph(3')-Ia_7</i> ; <i>aph(4)-Ia_1</i> ; <i>aac(6')-Iy</i> ; <i>aadA1-pm</i> ;	<i>bla</i> _{CTX-M-65_1}	<i>floR_2</i>			<i>tet(A)_6</i> ; <i>TetR</i>	<i>sul1_5</i>	<i>fosA3_1</i>	<i>dfrA14_5</i>			<i>golS</i> ; <i>mdsA</i> ; <i>mdsB</i> ; <i>mdsC</i> ; <i>mdtK</i> ; <i>sdiA</i> ;

Наличие генов устойчивости к антимикробным препаратам (AMR), приведенное в табл. 3, выявило тесную связь между генотипом и фенотипом 6 штаммов, изученных в данном исследовании. Все проанализированные штаммы являлись носителями многочисленных генов устойчивости к антимикробным препаратам, в особенности генов, ассоциированных с аминогликозидной устойчивостью. В целом было выявлено 17 подобных генов, разделенных на три механизма устойчивости. Все штаммы являются носителями как минимум одного гена, кодирующего аминогликозидные ацетил-трансферазы, *aac(6)-Iaa_1*, *aac(6)-Ib-cr_1*, и *aadA16_1*. Эти гены кодируют аминогликозид ацетил-трансферазу в *S. Enteritidis* и *S. Enterica*; данный фермент является устойчивым к аминогликозидным антибиотикам широкого спектра. В частности, гены, которые кодируют устойчивость к аминогликозидам, также включают в себя ген *ant(3)-Ia_1*, который кодирует аминогликозид нуклеотидил-трансферазу (05/06); группу *aph*: *aph(3)-Ib_5*, *aph(3)-Ia_3*, *aph(3)-Ia_7*, *aph(4)-Ia_1*, и *aph(6)-Id_1*, кодирующие аминогликозид фосфотрансферазы (06/06).

Секвенированный геном всех 6 изолятов выявил присутствие генов, связанных с устойчивостью к бета-лактамазам, в особенности *bla*_{CTX-M-55_1} и *bla*_{CTX-M-65_1}. Эти два гена вовлечены в возникновение устойчивости к широкому спектру антибиотиков из группы бета-лактамаз. Согласно прогнозу, изолят номер 56_S15 содержит ген *bla*_{TEM-1B_1}, еще один ген в группе генов, определяющих устойчивость к бета-лактамазам. Два из 6 штаммов содержали ген *qnrS1_1*. Считается, что данный ген участвует в механизме устойчивости к фторхинолонам 1 (*QnrS1_1* является плазмид-опосредованным белком устойчивости к фторхинолонам). Как оказалось, эти гены были расположены на мобильных генетических элементах в данных изолятах.

Все шесть штаммов являлись носителями как минимум одного из двух генов (*catA2_1* или *floR-2*), кодирующих хлорамфеникол ацетилтрансферазу. Два из 6 штаммов являлись носителями гена *mph(A)_2*, кодирующего фермент макролидной фосфотрансферазы. Все секвенированные штаммы содержали ген *tet(A)_6*, связанный с устойчивостью к тетрацикли-

нам. В 5 из 6 штаммов были обнаружены гены (*sul1_5* или *sul2_2* или *sul3_2*), связанные с устойчивостью к сульфонамиду, возникающей вследствие замены целевого объекта действия данных антибиотиков. Два из 6 изолятов являлись носителями генов *fosA3_1* или *fosA7_1*, кодирующих тиол-трансферазу фосфомицина.

Эти гены вовлечены в процесс инактивации антибиотиков при развитии устойчивости к фосфомицину. Геном 5 из 6 изолятов содержал гены *dfpA14_5* или *dfpA27_1*. Эти гены связаны с устойчивостью к триметоприму, которая возникает благодаря образованию дигидрофолат-редуктазы Dfr, устойчивой к данному антибиотику. Три из 6 штаммов содержали гены *arr-3_4* или *arr2*, кодирующие ADP-рибосил трансферазу рифампина. В 2 из 6 штаммов был обнаружен ген *lnu (F)_1* (эквивалентный *lin (F)*), который кодирует интегрон-опосредованную нуклеотидилтрансферазу, что приводит к появлению устойчивости к линкомицину и линдамицину. Все штаммы являлись носителями генов, связанных с мультирезистентностью (*golS*; *mdsA*; *mdsB*; *mdsC*; *mdtK*; *sdiA*; *Mrx*).

Серотипирование *In silico* и типирование на основе мультилокусных последовательностей (MLST). Результаты анализа MLST показали, что мультирезистентные штаммы *Salmonella*, изолированные на разных территориях, располагались в кластерах разных типов последовательностей, а также различались по фенотипу в зависимости от серотипа, серогруппы и присутствия антигенов H и O (табл. 5).

В 6 изолятах были обнаружены 4 MLST. Три из 6 штаммов были классифицированы как последовательность типа (ST) 32. Эти 3 изолята также были определены как серотип *Infantis*, который является наиболее часто идентифицируемым в рамках данного исследования. Также в данном исследовании были обнаружены серотипы *Newport*

(также классифицируется как серогруппа C2–C3, $n = 1$); *Meleagridis* ($n = 1$); *Muenster* ($n = 1$).

Репликон плазмиды и острова патогенности (ОП) *Salmonella*. Осуществлено определение и типирование плазмид *in silico* при помощи PlasmidFinder и мультилокусное типирование последовательностей Plasmid Multilocus. Результаты представлены в табл. 6.

Результаты применения SPIFinder-2.0 показали высокую распространённость SPI-1, SPI-2, SPI-3, SPI-5, SPI-9, SPI-13 и SPI-14; SPI-1, SPI-2, SPI-3 и SPI-9 были обнаружены во всех штаммах. Штаммы 21 S5, 25 S6, и 64_18 принадлежат к серотипу *Infantis*, однако они содержат различные острова патогенности и вирулентные гены вследствие различий в месте отбора образцов.

Детектор мобильных элементов выявил широкий спектр плазмид и транспозонов. Среди ожидаемых плазмид следует отметить Col156, IncHI2, IncHI2A, IncFIB, Col (MGD2) и IncF (обнаружены в 3 из 6 штаммов). Гены CTX-M 55 или CTX-M 65, которые считаются ответственным за возникновение устойчивости к цефотаксиму и цетриаксону, часто обнаруживались в Col156 и IncHI2. Эти плазмиды принадлежали к самому значимому роду плазмид, вовлеченному в передачу устойчивости к антибиотикам у *Salmonella*, в особенности штаммов *S. Typhimurium*. Гены устойчивости к β -лактаму (*bla_{OXA-1}* и *bla_{TEM-1}*) и кинолонам (*qnrS1_1* and *acc(6')-ib-cr*) передавались горизонтально плазмидой IncHI2.

Результаты и их обсуждение. Результаты нашего исследования описывают ситуацию с мультирезистентными штаммами *Salmonella* в Ханое, Вьетнам. Увеличение числа тех классов препаратов, к которым *Salmonella* может выработать устойчивость, стало угрозой для здоровья населения как во Вьетнаме, так

Таблица 5

Серотипирование и анализ MLST изолятов *Salmonella*

Код образца	Серотип	Серогруппа	H1	H2	Антиген O	MLST
13 S3	Newport	C2-C3	e,h	1,2	6,8,20	4157
21 S5	Infantis	-	r	1,5	6,7,14	32
25 S6	Infantis	-	r	1,5	6,7,14	32
52 S14	Meleagridis	-	e,h	l,w	3,{10}{15}{15,34}	463
56 S15	Muenster	-	e,h	1,5	3,{10}{15}{15,34}	321
64 S19	Infantis	-	r	1,5	6,7,14	32

Таблица 6

Плазмиды и острова патогенности (ОП) в изолятах *Salmonella*

Штамм	Серотип	Плазмиды	Количество вирулентных генов	SPI
13 S3	Newport	Col156	90	C63PI, S54, SPI-1, SPI-2, SPI-3, SPI-5, SPI-9, SPI-13
		IncHI2		
		IncHI2A		
21 S5	Infantis	IncF	101	SPI-1, SPI-2, SPI-3, SPI-9, SPI-13
25 S6	Infantis		93	C63PI, S54, SPI-1, SPI-2, SPI-3, SPI-5, SPI-9, SPI-13, SPI-14
52 S14	Meleagridis	IncFIB Col (MGD2)	80	C63PI, SPI-1, SPI-2, SPI-3, SPI-5, SPI-9
56 S15	Muenster		82	SPI-1, SPI-2, SPI-3, SPI-9, SPI-13, SPI-14
64 S19	Infantis		93	C63PI, SPI-1, SPI-2, SPI-3, SPI-9, SPI-13, SPI-14

и во всем мире. О текущем наличии мультирезистентности сообщается в 45 из 46 исследований, посвященных изучению *Salmonella* в продукции птицеводства. Большая доля штаммов *Salmonella*, обнаруженных в пищевых цепочках, обладала устойчивостью к таким антибиотикам, как налидиксовая кислота (26,8–86,6 %), ампициллин (14,9–68 %), триметоприм / сульфаметоксазол (16–54,2 %), но не к карбапенемам, таким как имипенем и меропенем [16].

Тот факт, что во всех шести проанализированных штаммах были обнаружены гены *bla*_{CTX-M-65} или *bla*_{CTX-M-55}, указывает на высокую распространённость носительства генов, связанных с бета-лактамазами типа AmpC и/или ESBL. Гены *bla*_{CTX-M-55} и *bla*_{CTX-M-65} связаны с устойчивостью к широкому спектру жизненно необходимых лекарств, включая цефотаксим, цефтриаксон, азтреонам, цефтазидим, амоксициллин, ампициллин, тикарциллин, пиперацillin и цефепим. Интересно отметить и тот факт, что анализ фенотипов выявил устойчивость к цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму и ампициллину у всех проанализированных штаммов. Распространённость *bla*_{CTX-M} говорит о наличии риска появления устойчивости к антибиотикам, поскольку все эти штаммы часто ассоциируются с горизонтальной передачей между штаммами одного вида, а также штаммами разных видов посредством плазмид или транспозонов [17]. Хотя во многих исследованиях была показана высокая распространённость во всем мире *Salmonella* с геном *bla*_{CTX-M-55} или *bla*_{CTX-M-65}, подобные данные, однако, не были получены во Вьетнаме. С одной стороны, в нашем исследовании сообщается о наличии *Salmonella* с генами *bla*_{CTX-M-55} или *bla*_{CTX-M-65} или штаммов, содержащих *bla*_{CTX-M-55} или *bla*_{CTX-M-65} совместно с *bla*_{TEM}. С другой стороны, T. Nakayama et al. сообщали о

E. coli, производящих бета-лактамазы расширенного спектра и носящих гены *bla*_{CTX-M-55} или *bla*_{CTX-M-65} с *bla*_{TEM}, которые были найдены в изолятах, выделенных из куриного мяса во Вьетнаме [18].

Таким образом, наличие островов патогенности увеличило выживаемость клеток *Salmonella*, и это стало серьезной проблемой в лечении заболевания, вызываемого мультирезистентными штаммами *Salmonella*, при помощи антибиотиков.

Выводы. *Salmonella* представляет собой серьезную угрозу здоровью населения, которая еще более обострилась в связи с появлением мультирезистентных штаммов и генов вирулентности. Результаты данного исследования показали, что штаммы *Salmonella strains* обладали устойчивостью к нескольким важным антибиотикам, широко применяемым в медицине и сельском хозяйстве, в частности, к третьему поколению цефалоспоринов (цефтриаксон, цефотаксим и цефтазидим). Помимо этого, геномное секвенирование шести изолятов выявило 43 гена, связанных с устойчивостью к антибиотикам. В данном исследовании было подтверждено присутствие генов *bla*_{CTX-M-55} и *bla*_{CTX-M-65} (устойчивость к антибиотикам третьего поколения) в *Salmonella*, выделенных из куриного мяса. Также в секвенированных геномах проанализированных штаммов были обнаружены разнообразные острова патогенности и плазмиды.

Благодарность и финансирование. Авторы выражают благодарность Национальному институту контроля пищевых продуктов и Министерству здравоохранения Вьетнама за финансирование, предоставленное данному проекту в рамках Особой программы 2019 г. (Министерство здравоохранения Вьетнама, № 149/QD-BYT).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. A comprehensive review of non-enterica subspecies of *Salmonella enterica* / A. Lamas, J.M. Miranda, P. Regal, B. Vázquez [et al.] // Microbiol. Res. – 2018. – Vol. 206. – P. 60–73. DOI: 10.1016/J.MICRES.2017.09.010
2. Risk assessments of *Salmonella* in eggs and broiler chickens [Электронный ресурс] // FAO, WHO. – 2002. – 302 p. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342257> (дата обращения: 18.10.2022).
3. Tracing Origins of the *Salmonella* Bareilly Strain Causing a Food-borne Outbreak in the United States / M. Hoffmann, Y. Luo, S.R. Monday, N. Gonzalez-Escalona [et al.] // J. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 213. – P. 502–508. DOI: 10.1093/INFDIS/JIV297
4. Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* spp. isolated from raw meats at traditional markets in Ho Chi Minh city / H.A.V. Truong, H.K.T. Nguyen, V.H. Chu, Y.H. Huynh // Ministry of Science and Technology. – 2021. – Vol. 63. – P. 55–59. DOI: 10.31276/VJST.63(8).55-59
5. Prevalence and antibiotic resistance of *Salmonella* isolated from poultry and its environment in the Mekong Delta, Vietnam / T.K. Nguyen, L.T. Nguyen, T.T.H. Chau, T.T. Nguyen [et al.] // Vet. World. – 2021. – Vol. 14. – P. 3216–3223. DOI: 10.14202/VETWORLD.2021.3216-3223
6. Differential Single Nucleotide Polymorphism-Based Analysis of an Outbreak Caused by *Salmonella enterica* Serovar Manhattan Reveals Epidemiological Details Missed by Standard Pulsed-Field Gel Electrophoresis / E. Scaltriti, D. Sasser, F. Comandatore, C.M. Morganti [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2015. – Vol. 53. – P. 1227. DOI: 10.1128/JCM.02930-14
7. Multilocus sequence typing as a replacement for serotyping in *Salmonella enterica* / M. Achtman, J. Wain, F.X. Weill, S. Nair [et al.] // PLoS Pathog. – 2012. – Vol. 8. DOI: 10.1371/JOURNAL.PPAT.1002776
8. Whole-Genome Sequencing in Outbreak Analysis / C.A. Gilchrist, S.D. Turner, M.F. Riley, W.A. Petri, E.L. Hewlett // Clin. Microbiol. Rev. – 2015. – Vol. 28. – P. 541–563. DOI: 10.1128/CMR.00075-13
9. Evaluation of whole genome sequencing for outbreak detection of *salmonella enterica* / P. Leekitcharoenphon, E.M. Nielsen, R.S. Kaas, O. Lund, F.M. Aarestrup // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. DOI: 10.1371/journal.pone.0087991
10. The *salmonella* in silico typing resource (SISTR): An open web-accessible tool for rapidly typing and subtyping draft *salmonella* genome assemblies / C.E. Yoshida, P. Kruczkiewicz, C.R. Laing, E.J. Lingohr [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. DOI: 10.1371/journal.pone.0147101
11. Seemann T. ABRicate: mass screening of contigs for antibiotic resistance genes [Электронный ресурс]. – URL: <https://github.com/tseemann/abricate> (дата обращения: 16.10.2022).

12. Identification of acquired antimicrobial resistance genes / E. Zankari, H. Hasman, S. Cosentino, M. Vestergaard [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2012. – Vol. 67. – P. 2640–2644. DOI: 10.1093/JAC/DKS261
13. The Comprehensive Antibiotic Resistance Database / A.G. McArthur, N. Waglechner, F. Nizam, A. Yan [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2013. – Vol. 57. – P. 3348. DOI: 10.1128/AAC.00419-13
14. ARG-ANNOT, a new bioinformatic tool to discover antibiotic resistance genes in bacterial genomes / S.K. Gupta, B.R. Padmanabhan, S.M. Diene, R. Lopez-Rojas [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58. – P. 212–220. DOI: 10.1128/AAC.01310-13
15. In Silico detection and typing of plasmids using plasmidfinder and plasmid multilocus sequence typing / A. Carattoli, E. Zankari, A. García-Fernández, M.V. Larsen [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58. – P. 3895–3903. DOI: 10.1128/AAC.02412-14
16. Antibiotic resistance in *Salmonella* spp. isolated from poultry: A global overview / R.E. Castro-Vargas, M.P. Herrera-Sánchez, R. Rodríguez-Hernández, I.S. Rondón-Barragán // Vet. World. – 2020. – Vol. 13. – P. 2070–2084. DOI: 10.14202/VETWORLD.2020.2070-2084
17. Genome sequences of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Paratyphi B (dT+) and Heidelberg strains from the Colombian poultry chain / P. Donado-Godoy, J.F. Bernal, F. Rodríguez, Y. Gomez [et al.] // Genome Announc. – 2015. – Vol. 3. DOI: 10.1128/genomeA.01265-15
18. Abundance of colistin-resistant *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* and extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli* co-harboring blaCTX-M-55 or -65 with blaTEM isolates from chicken meat in Vietnam / T. Nakayama, H. le Thi, P.N. Thanh, D.T.N. Minh [et al.] // Archives of Microbiology. – 2022. – Vol. 204. – P. 137. DOI: 10.1007/S00203-021-02746-0

Мультирезистентные к антибиотикам штаммы и гены вирулентности *Salmonella* Strains, выделенной из мяса кур (Ханой, Вьетнам) / Ксуан Да Фам, Хао Ле Ти Хонг, Хуен Тран Ти Тан, Лонг Тхан Ле, Хао Вин Ле, Нин Хан Ти, Минь Ле Тран, Нгуен Тан Трунг // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 115–123. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.11

UDC 614:31

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.11.eng



Research article

STRAINS AND VIRULENCE GENES OF *SALMONELLA* WITH MULTIDRUG RESISTANCE ISOLATED FROM CHICKEN CARCASSES (HANOI, VIETNAM)

Xuan Da Pham¹, Hao Le Thi Hong², Huyen Tran Thi Thanh³, Long Thanh Le², Hoa Vinh Le², Ninh Hanh Thi², Minh Le Tran⁴, Nguyen Thanh Trung²

¹Vietnam National University, Ho Chi Minh City, Vietnam

²National Institute for Food Control, 65 Fam Tan Duat Str., Hanoi, Vietnam

³Vinmec Research Institute of Stem cell and Gene Technology, Hai Ba Trung, Hanoi, Vietnam

⁴High School for Gifted Students, Hanoi University of Science, 182 Luong The Vinh Str., Hanoi, Vietnam

Salmonella enterica is one of dangerous food-borne pathogens listed by the World Health Organization (WHO). In Vietnam, poultry is one of the most widely eaten meats and is reported as a common source of *S. enterica* contamination.

© Xuan Da Pham, Hao Le Thi Hong, Huyen Tran Thi Thanh, Long Thanh Le, Hoa Vinh Le, Ninh Hanh Thi, Minh Le Tran, Nguyen Thanh Trung, 2023

Xuan Da Pham – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, director of Center for Genetic and Reproductive Health, Faculty of Medicine (email: drdapro.sc@gmail.com; tel.: (+84) 913 832177; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2262-3028>).

Hao Le Thi Hong – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, general director (e-mail: lethihonghao@yahoo.com; tel.: (+84) 904 248167; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3570-8570>).

Huyen Tran Thi Thanh – Doctor of Medical Sciences, Director of Genetical Biomedicine Department (e-mail: v.huyenttt47@vinmec.com; tel.: (+84) 243 9753222).

Long Le Thanh – Master of Science, Researcher (e-mail: lethanhlong.ltl@gmail.com; tel.: (+84) 936 450430; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4520-0236>).

Vinh Hoa Le – Bachelor of Science, Researcher (e-mail: vinhhoa.lvh@gmail.com; tel.: (+84) 363 059456; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5360-4260>).

Ninh Hanh Thi – Bachelor of Science, researcher (e-mail: ninhhanh891997@gmail.com; tel.: (+84) 338 273077; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9693-3507>).

Minh Le Tran – student (e-mail: tranleminhntt@gmail.com; tel.: (+84) 942 472005; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2371-027X>).

Nguyen Thanh Trung – Master of Science, Researcher at the Laboratory of Food Microbiology and Genetically Modified Food (e-mail: trungnt@nifc.gov.vn; tel.: (+84) 349 363269; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8732-9911>).

The aim of this study was to examine multi-resistant *Salmonella* strains, to identify susceptibility to antibiotics by using 15 different types of medications and to perform sequencing to analyze antibiotic resistance genes, genotypes, multi-locus sequence-based typing (MLST), and plasmids.

The result of the antibiotic susceptibility test indicated that phenotypic resistance to 9–11 types of antimicrobials was confirmed in all strains. Among 06 sequenced strains, we identified 43 genes associated with antibiotic resistance: strains carrying a range of genes that are associated with aminoglycoside resistance (*aac*(3), *aac*(6), *ant*(3), *aph*(3), *aph*(6), *aadA*); all strains carried *bla*CTX-M-55 or *bla*CTX-M-65 gene, which were resistant to the 3rd generation antibiotics; there were also frequently observed *sul1*, *sul2*, *sul3*, *tet* (A), *qnrS1*, *floR*, *dfrA14* or *dfrA27* genes in sequenced isolates. Besides, the genome sequencing also indicated that all strains carried pathogenicity islands SPI 1, SPI 2, and SPI 3 thereby creating many potential triggers of the disease. Additionally, some carried C63PI, SPI 9, SPI 13, SPI 14, and plus some plasmids such as Col156, IncHI2, IncHI2A, IncFIB, Col (MGD2).

Keywords: antimicrobials, *Salmonella*, multidrug resistance, virulence factor, plasmid, chicken, antibiotic resistance gen, *Salmonella* pathogenicity island (SPI), beta-lactam.

References

1. Lamas A., Miranda J.M., Regal P., Vázquez B. [et al.]. A comprehensive review of non-enterica subspecies of *Salmonella enterica*. *Microbiol. Res.*, 2018, vol. 206, pp. 60–73. DOI: 10.1016/J.MICRES.2017.09.010
2. Risk assessments of *Salmonella* in eggs and broiler chickens. *FAO, WHO*, 2002, 302 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342257> (October 18, 2022).
3. Hoffmann M., Luo Y., Monday S.R., Gonzalez-Escalona N. [et al.]. Tracing Origins of the *Salmonella* Bareilly Strain Causing a Food-borne Outbreak in the United States. *J. Infect. Dis.*, 2016, vol. 213, pp. 502–508. DOI: 10.1093/INFDIS/JIV297
4. Truong H.A.V., Nguyen H.K.T., Chu V.H., Huynh Y.H. Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* spp. isolated from raw meats at traditional markets in Ho Chi Minh city. *Ministry of Science and Technology*, 2021, vol. 63, pp. 55–59. DOI: 10.31276/VJST.63(8).55-59
5. Nguyen T.K., Nguyen L.T., Chau T.T.H., Nguyen T.T. [et al.]. Prevalence and antibiotic resistance of *Salmonella* isolated from poultry and its environment in the Mekong Delta, Vietnam. *Vet. World*, 2021, vol. 14, pp. 3216–3223. DOI: 10.14202/VETWORLD.2021.3216-3223
6. Scaltriti E., Sasser D., Comandatore F., Morganti C.M. [et al.]. Differential Single Nucleotide Polymorphism-Based Analysis of an Outbreak Caused by *Salmonella enterica* Serovar Manhattan Reveals Epidemiological Details Missed by Standard Pulsed-Field Gel Electrophoresis. *J. Clin. Microbiol.*, 2015, vol. 53, pp. 1227. DOI: 10.1128/JCM.02930-14
7. Achtman M., Wain J., Weill F.X., Nair S. [et al.]. Multilocus sequence typing as a replacement for serotyping in *Salmonella enterica*. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8. DOI: 10.1371/JOURNAL.PPAT.1002776
8. Gilchrist C.A., Turner S.D., Riley M.F., Petri W.A., Hewlett E.L. Whole-Genome Sequencing in Outbreak Analysis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2015, vol. 28, pp. 541–563. DOI: 10.1128/CMR.00075-13
9. Leekitcharoenphon P., Nielsen E.M., Kaas R.S., Lund O., Aarestrup F.M. Evaluation of whole genome sequencing for outbreak detection of *salmonella enterica*. *PLoS One*, 2014, vol. 9. DOI: 10.1371/journal.pone.0087991
10. Yoshida C.E., Kruczkiewicz P., Laing C.R., Lingohr E.J. [et al.]. The salmonella in silico typing resource (SISTR): An open web-accessible tool for rapidly typing and subtyping draft salmonella genome assemblies. *PLoS One*, 2016, vol. 11. DOI: 10.1371/journal.pone.0147101
11. Seemann T. ABRicate: mass screening of contigs for antibiotic resistance genes. Available at: <https://github.com/tseemann/abricate> (October 16, 2022).
12. Zankari E., Hasman H., Cosentino S., Vestergaard M. [et al.]. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, vol. 67, pp. 2640–2644. DOI: 10.1093/JAC/DKS261
13. McArthur A.G., Waglechner N., Nizam F., Yan A. [et al.]. The Comprehensive Antibiotic Resistance Database. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2013, vol. 57, pp. 3348. DOI: 10.1128/AAC.00419-13
14. Gupta S.K., Padmanabhan B.R., Diene S.M., Lopez-Rojas R. [et al.]. ARG-ANNOT, a new bioinformatic tool to discover antibiotic resistance genes in bacterial genomes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, pp. 212–220. DOI: 10.1128/AAC.01310-13
15. Carattoli A., Zankari E., García-Fernández A., Larsen M.V. [et al.]. In Silico detection and typing of plasmids using plasmidfinder and plasmid multilocus sequence typing. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, pp. 3895–3903. DOI: 10.1128/AAC.02412-14
16. Castro-Vargas R.E., Herrera-Sánchez M.P., Rodríguez-Hernández R., Rondón-Barragán I.S. Antibiotic resistance in *Salmonella* spp. isolated from poultry: A global overview. *Vet. World*, 2020, vol. 13, pp. 2070–2084. DOI: 10.14202/VETWORLD.2020.2070-2084
17. Donado-Godoy P., Bernal J.F., Rodríguez F., Gomez Y. [et al.]. Genome sequences of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Paratyphi B (dT+) and Heidelberg strains from the Colombian poultry chain. *Genome Announc.*, 2015, vol. 3. DOI: 10.1128/genomeA.01265-15
18. Nakayama T., le Thi H., Thanh P.N., Minh D.T.N. [et al.]. Abundance of colistin-resistant *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* and extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli* co-harboring *bla*CTX-M-55 or -65 with *bla*TEM isolates from chicken meat in Vietnam. *Archives of Microbiology*, 2022, vol. 204, pp. 137. DOI: 10.1007/S00203-021-02746-0

Xuan Da Pham, Hao Le Thi Hong, Huyen Tran Thi Thanh, Long Thanh Le, Hoa Vinh Le, Ninh Hanh Thi, Minh Le Tran, Nguyen Thanh Trung. Strains and virulence genes of *salmonella* with multidrug resistance isolated from chicken carcasses (Hanoi, Vietnam). *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 115–123. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.11.eng

Получена: 12.10.2022

Одобрена: 21.03.2023

Принята к публикации: 24.03.2023



МЕТААНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОЛА И ВОЗРАСТА НА СЕЗОННУЮ ДИНАМИКУ РИСКА ИНСУЛЬТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н.В. Кузьменко^{1,2}, М.Г. Плисс^{1,2}, В.А. Цырлин¹, М.М. Галагудза¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Россия, г. Санкт-Петербург, 197341, ул. Аккуратова, 2

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

С помощью метаанализа исследована зависимость сезонной динамики риска геморрагических (ГИ) и ишемических (ИИ) инсультов от пола и возраста.

Всего для данного метаанализа были отобраны 22 публикации, исследующие сезонную динамику ГИ, из них в восьми публикациях была представлена статистика отдельно для мужчин и женщин, а в трех работах – статистика для разных возрастных групп. Также для метаанализа было отобрано 28 публикаций, исследующих сезонную динамику ИИ, из них в 11 была представлена статистика отдельно для мужчин и женщин, а в трех работах – статистика для разных возрастных групп.

Метаанализ сезонной динамики ГИ показал, что риск ГИ менее вероятен в более теплый сезон, по сравнению с более холодным. У мужчин риск ГИ был самым большим зимой и весной, у женщин – зимой. Зависимость риска ГИ от понижения температуры воздуха была одинаковой у мужчин и женщин. По итогам метаанализа (без учета пола и возраста) минимальная вероятность ИИ приходится на осень. Зимой у женщин риск ИИ был значимо больше по сравнению с другими сезонами. У мужчин сезонная динамика ИИ была не выражена. У старых людей общий риск инсульта увеличивался, особенно возрастала частота ИИ. У людей старше 65 лет была значимая зависимость увеличения риска ГИ от понижения температуры воздуха. У людей моложе 65 лет риск ГИ не был ассоциирован с похолоданием. Понижение температуры одинаково усиливало риск ИИ в обеих возрастных группах.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что пол и возраст могут оказывать влияние на сезонный риск инсультов.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, ишемический инсульт, сезон, пол, возраст, риск, сезонная динамика, метаанализ.

В 2019 г. приблизительно у 101 млн человек случился инсульт, а 6,55 млн человек умерли от него [1]. Инсульт является одной из основных причин инвалидизации населения.

Стандартизированные по возрасту показатели DALY (Disability Adjusted Life Years) и смертности от инсульта значительно выше у мужчин, по сравнению с женщинами, но распространенность выше у

© Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А., Галагудза М.М., 2023

Кузьменко Наталья Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии; младший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения (e-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru; тел.: 8 (921) 447-75-81; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-7325>).

Плисс Михаил Геневич – кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии, заведующий лабораторией биофизики кровообращения (e-mail: pliss@niiekf.ru; тел.: 8 (812) 702-37-49 (доб. 003067); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1515-1616>).

Цырлин Виталий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии (e-mail: tsyrlinva@mail.ru; тел.: 8 (812) 702-37-49; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7767-8560>).

Галагудза Михаил Михайлович – член-корреспондент, профессор РАН, доктор медицинских наук, директор Института экспериментальной медицины (e-mail: galagoudza@mail.ru; тел.: 8 (812) 702-37-49; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>).

женщин [1]. Почти треть всех инсультов приходится на возраст старше 80 лет [2], но при этом у мужчин в среднем инсульт случается в более молодом возрасте, чем у женщин [3]. У женщин репродуктивного возраста, с одной стороны, высокий уровень эстрогенов служит защитой от сердечно-сосудистых событий (ССС), с другой стороны, беременность и прием контрацептивов увеличивают риск инсульта. Кроме того, риск СССР увеличивают факторы, связанные с образом жизни (переедание, злоупотребление алкоголем, курение), которые в большей степени характерны для мужчин, чем для женщин [4].

Смена сезонов сопровождается как изменением внешних метеорологических условий (температуры и влажности воздуха, величины и вариативности атмосферного давления, парциальной плотности кислорода в воздухе), так и изменениями функционирования организма и образа жизни. Зимой, по сравнению с летом, у людей возрастает уровень артериального давления (АД), индекс массы тела, активность тиреоидных гормонов, гематокрит, уровень гемоглобина, показателей липидного профиля и глюкозы [5–9], что может способствовать увеличению риска СССР зимой. Ранее проведенные метаанализы показали, что существенных различий в сезонной динамике показателей общего метаболизма между мужчинами и женщинами нет [5–10].

Наши исследования не выявили убедительных доказательств влияния возраста на сезонную динамику функционирования организма у здоровых людей [5–10]. Однако известно, что пожилой возраст ассоциирован с угнетением вегетативных механизмов контроля, в связи с чем изменяется когерентность ответа организма на различные стимулы, в том числе и метеорологические [11, 12]. Охлаждение вызывает у пожилых людей, по сравнению с молодыми, больший подъем систолического АД и увеличение активности симпатической нервной системы, а умеренная гипертермия – ослабленную тахикардическую реакцию и тенденцию уменьшения гипотензивного ответа диастолического АД [13]. При гипоксии пожилые добровольцы, по сравнению с молодыми, демонстрировали аналогичный или увеличенный подъем АД, но меньшее учащение сердечного ритма [14, 15]. Возрастные нарушения церебрального кровообращения в условиях изменения перфузии головного мозга при жаре, холоде, гипоксии могут спровоцировать обмороки и инсульты. Наличие сердечно-сосудистой патологии еще больше усугубляет дисбаланс. Например, у больных сердечной недостаточностью при гипертермии отмечается ослабление сердечно-сосудистого ответа, по сравнению со здоровыми людьми аналогичного возраста [12]. У пациентов с артериальной гипертензией наблюдается усиление гипертензивной реакции при воздействии холода [16]. Ги-

пертензивные пациенты, по сравнению со здоровыми людьми, демонстрируют большую разницу между значениями АД зимой и летом [17].

Цель исследования – с помощью метаанализа публикаций проанализировать зависимость сезонной динамики геморрагических инсультов (ГИ) и ишемических инсультов (ИИ) от пола и возраста.

Материалы и методы. Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA¹. В данном метаанализе были использованы публикации, отобранные для метаанализа зависимости ГИ и ИИ от климата региона [18]. Стратегия поиска и отбора публикаций подробно описана в [18]. Для данного метаанализа она была аналогичной, но точная географическая локализация проведения исследования была не важна. Поиск проходил в базах PubMed и Scopus по ключевым словам: инсульт, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, инфаркт мозга, ишемия мозга, сезон.

Отбирались публикации, посвященные изучению сезонной динамики событий / госпитализаций ГИ, ИИ, но не смертей от них. Данные по ГИ и ИИ должны были быть представлены отдельно в абсолютных величинах (или в форме, позволяющей рассчитать абсолютную величину за год и за каждый сезон). При отборе публикаций учитывались методы постановки диагноза, из-за несовершенства диагностики были исключены исследования, проведенные до 1980 г.

В ходе метаанализа рассчитывался сезонный риск ГИ и ИИ без учета пола и возраста и с учетом таковых. При анализе зависимости риска инсульта от пола возраст не учитывался, а при анализе зависимости риска инсульта от возраста не был учтен пол. Если в публикации была представлена статистика по подтипам внутри ГИ и ИИ, то она объединялась, как в метаанализе [18].

Статистика. Метаанализ был проведен с помощью статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library). Для анализа был использован Mantel Haenszel (odds ratio – отношение шансов) тест, который позволяет определить силу связи между событиями. Гетерогенность включенных в метаанализ исследований устанавливали по критерию I^2 . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществлялся в соответствии с рекомендациями². Для оценки статистической значимости средневзвешенного размера эффекта применялся Z-тест. Доверительный интервал – 95 %. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Графики воронки использовались для выявления предвзятости при отборе публикаций.

Результаты и их обсуждение. По теме метаанализа было найдено 746 публикаций, из них 42 обзора литературы [18]. Для метаанализа были отобраны 22 публикации, исследующие сезонную

¹ PRISMA [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.prisma-statement.org> (дата обращения: 01.02.2020).

² Introduction to Meta-analysis / M. Borenstein, L.V. Hedges, J.P.T. Higgins, H.R. Rothstein. – Wiley: Chichester, 2009. – 421 p.

Таблица 1

Публикации, отобранные для метаанализа

Публикация	Общее число событий		Ср. возраст	Доля мужчин, %		Диагностика
	ГИ	ИИ		ГИ	ИИ	
Billar J., 1988 [19]	690	1357	-	43	55,7	ГРИ
Cho S., 2018 [20]	-	63564	≥40	-	53	КВОЗ
Choi Y.I., 2015 [21]	-	968	67,6	-	60,9	МРТ
Ding J., 2018 [22]	-	84	39,9	-	52,2	КТ, МРТ
Евзельман М.А., 2019 [23]	-	1144	73,5	-	30	КТ, МРТ
Feigin V.L., 1998 [24]	64	214	49,5*	36**	38**	КТ
Fodor D.M., 2018 [25]	114	969	70,5*	55,3**	52,5**	КВОЗ
Giroud M., 1989 [26]	45	226	≥10	-	-	КТ
Hakan T., 2003 [27]	761	-	8–82	45**	-	КТ
Huang Q., 2019 [28]	2555	-	55,1	37,5	-	КТ
Jakovljević D., 1996 [29]	2493	12737	≥25*	52**	49**	КВОЗ
Karagiannis A., 2010 [30]	-	1452	72,5	-	50**	-
Khan F.A., 2005 [31]	896	5086	75,1	48**	49**	КТ
Klimaszewska K., 2007 [32]	-	1173	72,4	-	-	-
Knezovic M., 2018 [33]	251	1712	18–104	50	50	-
Kumar P., 2015 [34]	436	663	54	69**	70,6**	-
Liu Y., 2018 [35]	-	961	69,1	-	66,9	КВОЗ
Manfredini R., 2010 [36]	-	43642	76,8	-	45,5**	КТ
Mao Y., 2015 [37]	632	2202	71	57,6	55,4	КТ, МРТ
Ogata T., 2004 [38]	-	12660	71	-	62,7**	-
Ostbye T., 1997 [39]	20545	-	≥15	39**	-	-
Palm F., 2013 [40]	202	1547	71,7	-	-	КТ, МРТ
Park H., 2008 [41]	1472	1357	59	-	-	-
Passero S., 2000 [42]	1018	-	63,6	62	-	КТ
Ricci S., 1992 [43]	52	286	-	-	-	КТ
Salam A., 2019 [44]	698	2956	54,4	-	-	КВОЗ
Simovic S., 2017 [45]	-	415	72,1*	-	50,4	КТ, МРТ
Soomro M.A., 2011 [46]	46	85	15–88	58,7**	57,6**	КТ
Spengos K., 2003 [47]	197	823	22–95	-	-	КТ, МРТ
Telman G., 2017 [48]	974	-	18–101	59,8	-	КТ, МРТ
Toyoda K., 2018 [49]	-	2965	74,1	-	60,5**	КТ, МРТ
Van Donkelaar C.E., 2018 [50]	1535	-	56	38	-	КТ
Vodonos A., 2017 [51]	-	1174	73,8	-	56,6**	-
Zhong H., 2018 [52]	421	1115	54	-	-	КТ, МРТ

Примечание: ГИ – геморрагический инсульт, ИИ – ишемический инсульт, ГРИ – Гарвардский регистр инсультов, МРТ – магнитно-резонансная томография, КТ – компьютерная томография, КВОЗ – критерии Всемирной организации здравоохранения; * – статистика представлена отдельно для групп разного возраста, ** – статистика представлена отдельно для мужчин и женщин, (-) – нет информации.

динамику ГИ, из них в восьми была представлена статистика отдельно для мужчин и женщин, а в трех работах – статистика для разных возрастных групп (табл. 1). Также для метаанализа было отобрано 28 публикаций, исследующих сезонную динамику ИИ, из них в 11 была представлена статистика отдельно для мужчин и женщин, а в трех работах – статистика для разных возрастных групп (см. табл. 1). В 16 публикациях одновременно исследовалась сезонная динамика ГИ и ИИ.

Всего было проанализировано 36 097 случаев ГИ без учета пола и возраста, а также 10 489 случаев у мужчин и 14 866 – у женщин, 606 случаев у лиц молодого и среднего возраста, 708 – у лиц старше 65 лет. Хотя по результатам исследований, в которых представлена статистика ГИ отдельно для мужчин и женщин, получается, что у женщин ГИ случались чаще, общая статистика всех отобранных исследований сви-

детельствует о том, что ГИ случались с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Метаанализ сезонной динамики ГИ показал, что риск ГИ менее вероятен в более теплый сезон, по сравнению с более холодным (табл. 2, рис. 1). В среднем минимальная вероятность ГИ была летом, а максимальная – зимой (см. табл. 2). У мужчин риск ГИ был самым большим зимой и весной, у женщин – зимой (см. табл. 2, рис. 1). Зависимость риска ГИ от понижения температуры воздуха была одинаковой у мужчин и женщин (рис. 1). По результатам трех работ риск ГИ увеличивался с возрастом в среднем на 14 % во все сезоны (см. табл. 3). У людей старше 65 лет была значимая зависимость увеличения риска ГИ от понижения температуры воздуха. В более молодой группе подобной зависимости не было, наоборот, риск ГИ был выше весной и осенью, чем зимой (см. табл. 2, рис. 2).

Всего было проанализировано 165 196 случаев ИИ без учета пола и возраста, а также 40 838 случаев у

мужчин и 40 809 – у женщин, 3585 случаев у лиц молодого и среднего возраста и 7133 – у лиц старше 65 лет. Хотя в публикации [45] представлена сезонная динамика событий ИИ для гендерных и возрастных групп, мы ее не использовали ввиду очевидной ошибки авторов в расчетах. Проведенный метаанализ показал, что в среднем минимальная вероятность ИИ приходится на осень (см. табл. 3). ИИ случались с приблизительно одинаковой частотой у мужчин и женщин. Значимое увеличение риска ИИ зимой, по сравнению с другими сезонами, наблюдалось у женщин, но не у мужчин (см. рис. 1). Кроме того, у женщин была тенденция ($p = 0,08$) увеличения риска ИИ летом, по сравнению с осенью и весной. По результатам трех работ риск ИИ увеличивался с возрастом приблизительно в 2 раза во все сезоны. В группе людей старше 65 лет выраженность сезонной динамики риска ИИ зимой, по сравнению с другими сезонами, была незначительно больше, чем таковая у людей моложе 65 лет (см. табл. 3, рис. 2). Однако зави-

симость риска ИИ от понижения температуры воздуха существенно не увеличивалась с возрастом (см. рис. 2).

Зависимость от возраста сезонного риска инсультов нуждается в дальнейших исследованиях из-за малого количества работ, включенных в метаанализ. Хотя формально метаанализ может быть проведен при наличии двух исследований, с увеличением количества исследований растет статистическая мощность метаанализа, что особенно важно при высокой степени гетерогенности результатов [53].

Известно, что одним из основных факторов, провоцирующих инсульт, является высокое АД. Сезонная динамика риска ГИ полностью совпадает с сезонной динамикой АД – риск ГИ и уровень АД выше в холодный сезон, по сравнению с более теплым [5]. Помимо высокого АД, ИИ связаны с сужением и закупоркой артерий, как правило, в результате тромбоза или атеросклероза сосудов. Поэтому факторы, усиливающие тромбоз и ишемию, будут также провоцировать ИИ. С одной стороны, установлено,

Таблица 2

Зависимость риска геморрагического инсульта от сезона

Сравниваемые сезоны		Кол-во исследований	Общее число случаев	Отношение шансов (Odds ratio)	P, %	Тест на общий эффект	
сезон 1 / число случаев	сезон 2 / число случаев					Z	P
Геморрагический инсульт (общее)							
Зима / 9611	Лето / 8223	22	36097	1,40 [1,25; 1,56]	81	5,98	0,00001
Зима / 9611	Весна / 9245	22	36097	1,10 [1,02; 1,18]	62	2,34	0,02
Зима / 9611	Осень / 9018	22	36097	1,14 [1,04; 1,26]	74	2,82	0,005
Осень / 9018	Лето / 8223	22	36097	1,20 [1,12; 1,27]	38	5,55	0,00001
Весна / 9245	Лето / 8223	22	36097	1,26 [1,16; 1,36]	59	5,78	0,00001
Весна / 9245	Осень / 9018	22	36097	1,04 [0,97; 1,12]	49	1,20	0,23
Геморрагический инсульт (мужчины)							
Зима / 2674	Лето / 2478	8	10489	1,29 [0,99; 1,67]	82	1,86	0,06
Зима / 2674	Весна / 2752	8	10489	1,04 [0,86; 1,25]	66	0,39	0,70
Зима / 2674	Осень / 2585	8	10489	1,21 [0,97; 1,52]	75	1,67	0,10
Осень / 2585	Лето / 2478	8	10489	1,06 [0,99; 1,13]	0	1,73	0,08
Весна / 2752	Лето / 2478	8	10489	1,15 [1,08; 1,22]	0	4,36	0,0001
Весна / 2752	Осень / 2585	8	10489	1,09 [1,02; 1,16]	0	2,64	0,008
Геморрагический инсульт (женщины)							
Зима / 3967	Лето / 3470	8	14866	1,25 [1,04; 1,49]	60	2,42	0,02
Зима / 3967	Весна / 3723	8	14866	1,08 [0,98; 1,18]	13	1,59	0,11
Зима / 3967	Осень / 3706	8	14866	1,17 [0,96; 1,42]	68	1,54	0,12
Осень / 3706	Лето / 3470	8	14866	1,10 [0,99; 1,22]	18	1,82	0,07
Весна / 3723	Лето / 3470	8	14866	1,15 [0,99; 1,35]	48	1,82	0,07
Весна / 3723	Осень / 3706	8	14866	1,04 [0,94; 1,15]	20	0,71	0,48
Геморрагический инсульт (люди моложе 65 лет)							
Зима / 134	Лето / 134	3	606	1,00 [0,75; 1,32]	2	0,01	0,99
Зима / 134	Весна / 170	3	606	0,73 [0,55; 0,98]	4	2,13	0,03
Зима / 134	Осень / 168	3	606	0,74 [0,57; 0,96]	0	2,25	0,02
Осень / 168	Лето / 134	3	606	1,19 [0,73; 1,96]	43	0,71	0,48
Весна / 170	Лето / 134	3	606	1,19 [0,75; 1,89]	37	0,73	0,47
Весна / 170	Осень / 168	3	606	1,02 [0,79; 1,31]	0	0,13	0,89
Геморрагический инсульт (люди старше 65 лет)							
Зима / 202	Лето / 138	3	708	1,65 [1,29; 2,11]	0	3,96	0,0001
Зима / 202	Весна / 179	3	708	1,18 [0,93; 1,49]	0	1,37	0,17
Зима / 202	Осень / 189	3	708	1,23 [0,79; 1,94]	28	0,91	0,36
Осень / 189	Лето / 138	3	708	1,50 [1,17; 1,93]	0	3,20	0,001
Весна / 179	Лето / 138	3	708	1,40 [1,09; 1,80]	0	2,60	0,009
Весна / 179	Осень / 189	3	708	0,93 [0,73; 1,18]	0	0,61	0,54

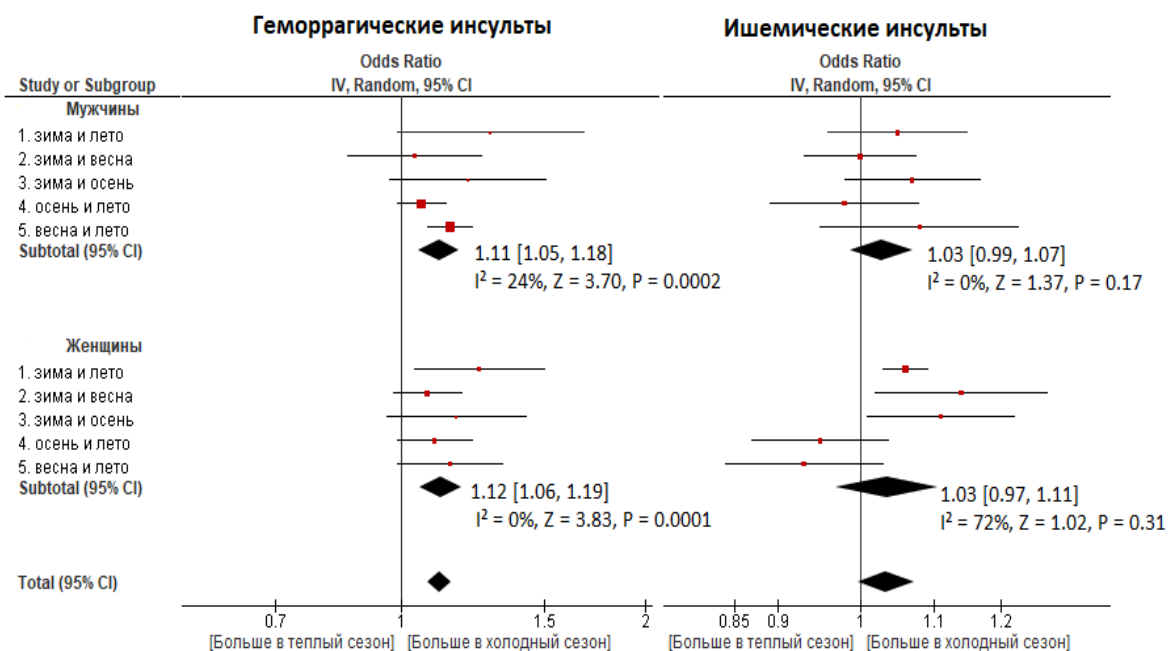


Рис. 1. Зависимость риска инсультов от понижения температуры воздуха у мужчин и женщин

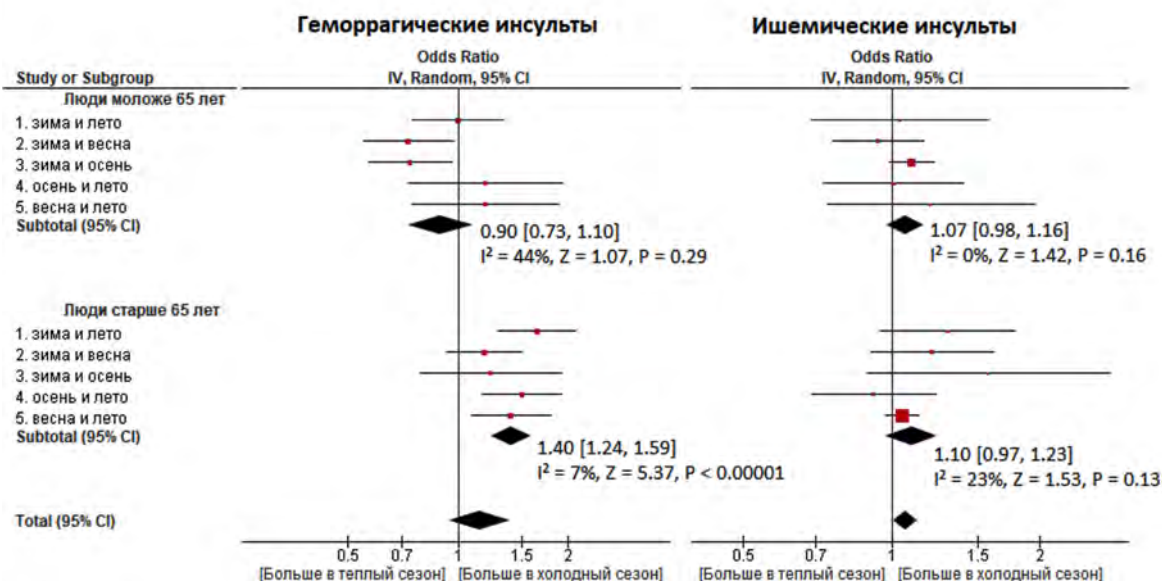


Рис. 2. Зависимость риска инсультов от понижения температуры воздуха у людей разных возрастных групп

Таблица 3

Зависимость риска ишемического инсульта от сезона

Сравниваемые сезоны		Кол-во иссле- дований	Общее число случаев	Отношение шансов (Odds ratio)	P, %	Тест на общий эффект	
сезон 1 / число случаев	сезон 2 / число случаев					Z	P
Ишемический инсульт (общее)							
Зима / 40080	Лето / 42247	28	165196	0,97 [0,90; 1,04]	93	0,81	0,42
Зима / 40080	Весна / 42467	28	165196	1,01 [0,94; 1,10]	94	0,35	0,73
Зима / 40080	Осень / 40402	28	165196	1,05 [1,00; 1,11]	82	2,01	0,04
Осень / 40402	Лето / 42247	28	165196	0,91 [0,85; 0,98]	91	2,65	0,008
Весна / 42467	Лето / 42247	28	165196	0,96 [0,89; 1,03]	92	1,11	0,27
Весна / 42467	Осень / 40402	28	165196	1,06 [0,97; 1,15]	94	1,32	0,19

Сравниваемые сезоны		Кол-во исследований	Общее число случаев	Отношение шансов (Odds ratio)	P, %	Тест на общий эффект	
сезон 1 / число случаев	сезон 2 / число случаев					Z	P
Ишемический инсульт (мужчины)							
Зима / 10284	Лето / 10096	11	40838	1,05 [0,96; 1,15]	78	1,07	0,29
Зима / 10284	Весна / 10049	11	40838	1,00 [0,93; 1,08]	66	0,08	0,94
Зима / 10284	Осень / 10409	11	40838	1,07 [0,98; 1,18]	77	1,53	0,13
Осень / 10409	Лето / 10096	11	40838	0,98 [0,89; 1,08]	81	0,43	0,67
Весна / 10049	Лето / 10096	11	40838	1,08 [0,95; 1,23]	90	1,15	0,25
Весна / 10049	Осень / 10409	11	40838	1,11 [0,98; 1,25]	88	1,64	0,10
Ишемический инсульт (женщины)							
Зима / 10501	Лето / 10047	11	40809	1,06 [1,03; 1,09]	0	3,66	0,0003
Зима / 10501	Весна / 9961	11	40809	1,14 [1,02; 1,26]	80	2,40	0,02
Зима / 10501	Осень / 10300	11	40809	1,11 [1,01; 1,21]	73	2,16	0,03
Осень / 10300	Лето / 10047	11	40809	0,95 [0,87; 1,05]	76	0,96	0,34
Весна / 9961	Лето / 10047	11	40809	0,93 [0,84; 1,04]	82	1,26	0,21
Весна / 9961	Осень / 10300	11	40809	0,98 [0,89; 1,08]	78	0,41	0,68
Ишемический инсульт (люди моложе 65 лет)							
Зима / 937	Лето / 830	3	3585	1,04 [0,69; 1,58]	77	0,21	0,84
Зима / 937	Весна / 945	3	3585	0,94 [0,76; 1,17]	36	0,55	0,58
Зима / 937	Осень / 873	3	3585	1,10 [0,99; 1,22]	0	1,74	0,08
Осень / 873	Лето / 830	3	3585	1,01 [0,73; 1,40]	64	0,07	0,95
Весна / 945	Лето / 830	3	3585	1,20 [0,74; 1,95]	84	0,73	0,46
Весна / 945	Осень / 873	3	3585	1,11 [1,00; 1,24]	1	1,89	0,06
Ишемический инсульт (люди старше 65 лет)							
Зима / 1828	Лето / 1721	3	7133	1,30 [0,95; 1,77]	78	1,66	0,10
Зима / 1828	Весна / 1788	3	7133	1,21 [0,91; 1,61]	75	1,29	0,20
Зима / 1828	Осень / 1796	3	7133	1,57 [0,89; 2,76]	93	1,56	0,12
Осень / 1796	Лето / 1721	3	7133	0,92 [0,69; 1,23]	71	0,55	0,58
Весна / 1788	Лето / 1721	3	7133	1,05 [0,97; 1,14]	0	1,30	0,19
Весна / 1788	Осень / 1796	3	7133	1,16 [0,85; 1,58]	75	0,95	0,34

что гемоконцентрация и показатели липидного профиля максимальны зимой [8, 9]. С другой стороны, по результатам нашего предыдущего метаанализа сезонная динамика ИИ зависит от климата региона [18]. В регионах, где наблюдалось значительное снижение атмосферного давления и парциальной плотности кислорода в воздухе и повышение относительной влажности летом, вероятность ИИ в это время года значительно возрастала по сравнению с зимой, несмотря на низкие значения АД, гематокрита и холестерина летом. В климате без существенных годовых колебаний атмосферного давления и с влажной зимой сезонная динамика ИИ была не выражена или слегка смещена на зиму [18]. По результатам всех публикаций, включенных в настоящий метаанализ, минимальный риск ИИ в среднем был осенью.

Наш метаанализ показал, что инсульты случаются приблизительно с одинаковой частотой у мужчин и женщин, но пол вносит нюансы в сезонную динамику риска инсультов. У мужчин риск ГИ был самым большим зимой и весной, у женщин – зимой. Кроме того, сезонная динамика ИИ (с максимальным риском зимой и минимальным – летом) была выражена у женщин, но не у мужчин. Сезонная динамика уровня половых гормонов, обладающих защитным действием относительно ССС [54], может оказать влияние на сезонный риск ССС. Было установлено, что у мужчин уровень тестостерона мини-

мален весной [10], что может объяснить рост риска ГИ у мужчин в этот сезон. Известно, что существует обратная зависимость между уровнем тестостерона и величиной АД [55]. У женщин репродуктивного возраста уровень эстрогенов снижается при коротком дне и повышается при длинном [56, 57]. Известно, что мелатонин обладает антиэстрогенным действием, ингибируя фермент ароматазу, который участвует в синтезе эстрогенов из андрогенных предшественников [58]. Кроме того, женщины проявляют большую зависимость риска инсульта от абдоминального ожирения, повышенного уровня АД и глюкозы [59–61]. Также было показано, что женщины охлаждаются быстрее мужчин [62]. Все это может являться причиной большей выраженности зимнего риска инсультов у женщин. В то же время есть наблюдения, что женщины хуже, чем мужчины, переносят и жару, в частности, по причине более низкого уровня потоотделения [63]. Также у женщин сильнее выражены физиологические реакции на гипоксию [64]. По результатам нашего метаанализа тенденция увеличения риска ИИ летом, по сравнению с весной и осенью, наблюдалась у женщин, но не у мужчин.

Метаанализ показал, что у старых людей общий риск инсульта возрастает, особенно частота ИИ. Кроме того, риск ГИ в группе людей старше 65 увеличивался с понижением температуры воздуха. У людей

моложе 65 лет риск ГИ не был ассоциирован с похолоданием. Увеличение риска ИИ зимой, по сравнению с другими сезонами, также было незначительно больше в группе пожилых людей, однако понижение температуры одинаково усиливало риск ИИ в обеих возрастных группах. Известно, что старый возраст ассоциирован с повышенной реактивностью АД на колебания температуры воздуха [13]. С одной стороны, исследования показали, что колебания температуры воздуха чаще являются причиной инсультов у пожилых людей, чем у молодых [65, 66]. С другой стороны, по наблюдениям А.Н. Nave et al. (2015) [67], увеличение уровня липопротеинов как фактор риска ИИ наиболее актуально для лиц молодого возраста.

Профилактика сезонного риска инсультов должна быть направлена на минимизацию, с одной стороны, некомфортных внешних условий (отоплением, кондиционированием, одеждой и т.д.), а с другой – связанных с сезоном изменений в функционировании организма. Для последнего важно как соблюдение правильного образа жизни (умеренное питание, потребление достаточного количества жидкости, физическая активность), так и оптимально подобранная медикаментозная коррекция уровня АД, показателей липидного профиля, глюкозы, вязкости крови. Профилактика сезонного риска ИИ особенно нуждается в исследовании, поскольку ИИ составляют основную часть всех инсультов. Кроме того, сезонный риск ИИ часто не ассоциирован с сезонным увеличением АД, показателей липидного профиля и гематокрита, но ассоциирован с гипоксическими условиями летом, которые характерны, например, для Восточной Азии

[5, 8, 9, 18]. В этом случае чрезмерное медикаментозное снижение АД летом может не улучшить состояние пациентов, а, наоборот, ухудшить. Известно, что ИИ могут спровоцировать как подъем, так и падение АД [68]. Многие исследователи отмечают, что необходима сезонная коррекция режима приема и дозировки антигипертензивных препаратов [69, 70]. По результатам нашего метаанализа, колебания температуры воздуха наиболее опасны относительно риска инсульта для женщин и старых людей.

Выводы:

1. Риск ГИ менее вероятен в более теплый сезон, по сравнению с более холодным, у мужчин риск ГИ был самым большим зимой и весной, у женщин – зимой. Зависимость риска ГИ от понижения температуры воздуха одинакова у мужчин и женщин.

2. В среднем минимальная вероятность ИИ приходится на осень. Зимой у женщин риск ИИ был значимо больше, по сравнению с другими сезонами. У мужчин сезонная динамика ИИ была не выражена.

3. У старых людей общий риск инсульта увеличивался, особенно возрастала частота ИИ. У людей старше 65 лет была значимая зависимость увеличения риска ГИ от понижения температуры воздуха. У людей моложе 65 лет риск ГИ не был ассоциирован с похолоданием. Понижение температуры одинаково усиливало риск ИИ в обеих возрастных группах.

Финансирование. Работа финансирована из средств Государственного задания № 056-00119-22-00.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study / G.A. Roth, G.A. Mensah, C.O. Johnson, G. Addolorato [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – Vol. 76, № 25. – P. 2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. Russo T., Felzani G., Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use // J. Aging Res. – 2011. – Vol. 2011. – P. 108785. DOI: 10.4061/2011/108785
3. Roquer J., Campello A.R., Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke // Stroke. – 2003. – Vol. 34, № 7. – P. 1581–1585. DOI: 10.1161/01.STR.0000078562.82918.F6
4. Максимова М.Ю., Айрапетова А.С. Гендерные особенности отдельных факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 12–2. – С. 58–64. DOI: 10.17116/jnevro201911912258
5. Сезонные колебания артериального давления и частоты сердечных сокращений у здоровых людей: метаанализ панельных исследований / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс, М.М. Галагудза // Физиология человека. – 2022. – Т. 48, № 3. – С. 90–106. DOI: 10.31857/S0131164622030109
6. Сезонная динамика массы тела у здоровых людей: метаанализ / Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин, М.Г. Плисс, М.М. Галагудза // Физиология человека. – 2021. – Т. 47, № 6. – С. 100–114. DOI: 10.31857/S0131164621060060
7. Seasonal variations in levels of human thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones: a meta-analysis / N.V. Kuzmenko, V.A. Tsyrlin, M.G. Pliss, M.M. Galagudza // Chronobiol. Int. – 2021. – Vol. 38, № 3. – P. 301–317. DOI: 10.1080/07420528.2020.1865394
8. Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Сезонная динамика показателей красной крови у здоровых людей в регионах с разными типами климата: метаанализ // Геофизические процессы и биосфера. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 39–60. DOI: 10.21455/GPB2021.3-3
9. Kuzmenko N.V., Shchegolev B.F. Dependence of Seasonal Dynamics in Healthy People's Circulating Lipids and Carbohydrates on Regional Climate: Meta-Analysis // Ind. J. Clin. Biochem. – 2022. – Vol. 37, № 4. – P. 381–398. DOI: 10.1007/s12291-022-01064-6
10. Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Сезонная динамика мелатонина, пролактина, половых гормонов и гормонов надпочечников у здоровых людей: метаанализ // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 202–223.
11. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Изменение вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы при старении человека: метаанализ // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 4. – С. 748–760. DOI: 10.34922/AE.2020.33.4.018

12. Muscle sympathetic nerve activity response to heat stress is attenuated in chronic heart failure patients / J. Cui, J. Boehmer, C. Blaha, L.I. Sinoway // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2017. – Vol. 312, № 6. – P. R873–R882. DOI: 10.1152/ajpregu.00355.2016
13. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Галагудза М.М., Цырлин В.А. Воздействие гипер- и гипотермии на параметры гемодинамики у людей разных возрастных групп: метаанализ // *Успехи геронтологии.* – 2019. – Т. 32, № 6. – С. 964–975.
14. Age-related reflex responses from peripheral and central chemoreceptors in healthy men / B. Paleczny, P. Niewiński, A. Rydlewska, M.F. Piepoli [et al.] // *Clin. Auton. Res.* – 2014. – Vol. 24, № 6. – P. 285–296. DOI: 10.1007/s10286-014-0263-9
15. Impaired peripheral vasodilation during graded systemic hypoxia in healthy older adults: role of the sympathoadrenal system / J.C. Richards, A.R. Crecelius, D.G. Larson, G.J. Luckasen, F.A. Dinunno // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2017. – Vol. 312, № 4. – P. H832–H841. DOI: 10.1152/ajpheart.00794.2016
16. Greaney J.L., Kenney W.L., Alexander L.M. Neurovascular mechanisms underlying augmented cold-induced reflex cutaneous vasoconstriction in human hypertension // *J. Physiol.* – 2017. – Vol. 595, № 5. – P. 1687–1698. DOI: 10.1113/JP273487
17. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis / A. Kollias, K.G. Kyriakoulis, E. Stambolliu, A. Ntineri [et al.] // *J. Hypertens.* – 2020. – Vol. 38, № 5. – P. 791–798. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002355
18. Kuzmenko N.V., Galagudza M.M. Dependence of seasonal dynamics of hemorrhagic and ischemic strokes on the climate of a region: A meta-analysis // *Int. J. Stroke.* – 2022. – Vol. 17, № 2. – P. 226–235. DOI: 10.1177/17474930211006296
19. Seasonal variation of stroke – does it exist? / J. Biller, M.P. Jones, A. Bruno, H.P. Adams Jr., K. Banwart // *Neuroepidemiology.* – 1988. – Vol. 7, № 2. – P. 89–98. DOI: 10.1159/000110140
20. Effect of Socioeconomic Status and Underlying Disease on the Association between Ambient Temperature and Ischemic Stroke / S.K. Cho, J. Sohn, J. Cho, J. Noh [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2018. – Vol. 59, № 5. – P. 686–692. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.5.686
21. Same Pattern of Circadian Variation According to the Season in the Timing of Ischemic Stroke Onset: Preliminary Report / Y.I. Choi, I. Seo, D. Kim, H.G. Oh [et al.] // *Sleep Med. Res.* – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 72–76. DOI: 10.17241/smr.2015.6.2.72
22. Impact of seasonal variations on the first ischemic events in patients with moyamoya disease / J. Ding, D. Zhou, S. Shang, L. Pan [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2018. – Vol. 173. – P. 65–69. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.07.022
23. Метеорологические факторы риска развития ишемического инсульта / М.А. Евзельман, А.Д. Орлова, Е.В. Митяева, П.П. Камчатнов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2019. – Т. 119, № 8–2. – С. 35–38. DOI: 10.17116/jnevro201911908235
24. Feigin V.L., Nikitin Y.P. Seasonal variation in the occurrence of ischemic stroke and subarachnoid hemorrhage in Siberia, Russia. A population-based study // *Eur. J. Neurol.* – 1998. – Vol. 5, № 1. – P. 23–27. DOI: 10.1046/j.1468-1331.1998.510023.x
25. Fodor D.M., Fodor M., Perju-Dumbravă L. Seasonal variation of stroke occurrence: a hospital based-study // *Balneo Research Journal.* – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 82–87. DOI: 10.12680/balneo.2018.178
26. Stroke in a French prospective population study / M. Giroud, P. Beuriat, P. Vion, P.H. D'Athis, L. Dusserre, R. Dumas // *Neuroepidemiology.* – 1989. – Vol. 8, № 2. – P. 97–104. DOI: 10.1159/000110171
27. Is there any seasonal influence in spontaneous bleeding of intracranial aneurysm and/or AVM in Istanbul? / T. Hakan, O. Kizilkilic, I. Adaletli, H. Karabagli, N. Kocer, C. Islak // *Swiss Med. Wkly.* – 2003. – Vol. 133, № 17–18. – P. 267–272. DOI: 10.4414/smw.2003.10162
28. Meteorological Variation Is a Predisposing Factor for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A 5-Year Multicenter Study in Fuzhou, China / Q. Huang, S.-W. Lin, W.-P. Hu, H.-Y. Li [et al.] // *World Neurosurg.* – 2019. – Vol. 132. – P. e687–e695. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.08.048
29. Seasonal variation in the occurrence of stroke in a Finnish adult population. The FINMONICA Stroke Register. Finnish Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease / D. Jakovljević, V. Salomaa, J. Sivenius, M. Tamminen [et al.] // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27, № 10. – P. 1774–1779. DOI: 10.1161/01.str.27.10.1774
30. Seasonal variation in the occurrence of stroke in Northern Greece: a 10 year study in 8204 patients / A. Karagianis, K. Tziomalos, D.P. Mikhailidis, P. Semertzidis [et al.] // *Neurol. Res.* – 2010. – Vol. 32, № 3. – P. 326–331. DOI: 10.1179/174313208X331608
31. Seasonal patterns of incidence and case fatality of stroke in Malmo, Sweden: the STROMA study / F.A. Khan, G. Engstrom, I. Jerntorp, H. Pessah-Rasmussen, L. Janzon // *Neuroepidemiology.* – 2005. – Vol. 24, № 1–2. – P. 26–31. DOI: 10.1159/000081046
32. Seasonal variation in ischaemic stroke frequency in Podlaskie Province by season / K. Klimaszewska, W. Kułak, B. Jankowiak, K. Kowalczyk, D. Kondzior, A. Baranowska // *Adv. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 52, Suppl. 1. – P. 112–114.
33. The role of weather conditions and normal level of air pollution in appearance of stroke in the region of Southeast Europe / M. Knezovic, S. Pintaric, M.M. Jelavic, V.B. Kes [et al.] // *Acta Neurol. Belg.* – 2018. – Vol. 118, № 2. – P. 267–275. DOI: 10.1007/s13760-018-0885-0
34. Seasonal Variations in Stroke: A Study in a Hospital in North India / P. Kumar, A. Kumar, A. Pandit, A. Pathak, K. Prasad // *J. Stroke.* – 2015. – Vol. 17, № 2. – P. 219–220. DOI: 10.5853/jos.2015.17.2.219
35. Seasonal variation of admission severity and outcomes in ischemic stroke – a consecutive hospital-based stroke registry / Y. Liu, P. Gong, M. Wang, J. Zhou // *Chronobiol. Int.* – 2018. – Vol. 35, № 3. – P. 295–302. DOI: 10.1080/07420528.2017.1369430
36. Temporal patterns of hospital admissions for transient ischemic attack: a retrospective population-based study in the Emilia-Romagna region of Italy / R. Manfredini, F. Manfredini, B. Boari, A.M. Malagoni [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 153–160. DOI: 10.1177/1076029609332111
37. 'MOONSTROKE': Lunar patterns of stroke occurrence combined with circadian and seasonal rhythmicity – A hospital based study / Y. Mao, Y. Schnytzer, L. Busija, L. Churilov, S. Davis, B. Yan // *Chronobiol. Int.* – 2015. – Vol. 32, № 7. – P. 881–888. DOI: 10.3109/07420528.2015.1049614

38. Variation in ischemic stroke frequency in Japan by season and by other variables / T. Ogata, K. Kimura, K. Mine-matsu, S. Kazui [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2004. – Vol. 225, № 1–2. – P. 85–89. DOI: 10.1016/j.jns.2004.07.002
39. Ostbye T., Levy A.R., Mayo N.E. Hospitalization and case-fatality rates for subarachnoid hemorrhage in Canada from 1982 through 1991. The Canadian Collaborative Study Group of Stroke Hospitalizations // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28, № 4. – P. 793–798. DOI: 10.1161/01.str.28.4.793
40. Stroke seasonality associations with subtype, etiology and laboratory results in the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt) / F. Palm, M. Dos Santos, C. Urbanek, M. Greulich [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 373–381. DOI: 10.1007/s10654-013-9772-4
41. Park H.-S., Kang M.-J., Huh J.-T. Recent epidemiological trends of stroke // *J. Korean Neurosurg. Soc.* – 2008. – Vol. 43, № 1. – P. 16–20. DOI: 10.3340/jkns.2008.43.1.16
42. Differing temporal patterns of onset in subgroups of patients with intracerebral hemorrhage / S. Passero, F. Reale, G. Ciacci, E. Zei // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, № 7. – P. 1538–1544. DOI: 10.1161/01.str.31.7.1538
43. Diurnal and seasonal variations in the occurrence of stroke: A community-based study / S. Ricci, M.G. Celani, R. Vitali, F. La Rosa [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 1992. – Vol. 11, № 2. – P. 59–64. DOI: 10.1159/000110913
44. Meteorological Factors and Seasonal Stroke Rates: A Four-year Comprehensive Study / A. Salam, S. Kamran, R. Bibi, H.M. Korashy [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2019. – Vol. 28, № 8. – P. 2324–2331. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.032
45. Temporal variations of stroke occurrence / S. Lazarevic, D. Aleksic, T. Boskovic Matic, K. Vesic [et al.] // *Serb. J. Exp. Clin. Res.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 33–38. DOI: 10.1515/sjocr-2016-0025
46. Stroke types in relation to seasonal variation and months of a year / M.A. Soomro, G.A. Solangi, B.A. Shaikh, K. Gurbakhshni, A.H. Mahesar // *Medical Channel*. – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 57–62.
47. Seasonal variation of hospital admissions caused by acute stroke in Athens, Greece / K. Spengos, K.N. Vemmos, G. Tsvigoulis, A. Synetos [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2003. – Vol. 12, № 2. – P. 93–96. DOI: 10.1053/jscd.2003.15
48. Seasonal variation in spontaneous intracerebral hemorrhage in northern Israel / G. Telman, G.E. Svir, E. Sprecher, Y. Amsalem, R. Avizov // *Chronobiol. Int.* – 2017. – Vol. 34, № 5. – P. 563–570. DOI: 10.1080/07420528.2016.1278223
49. Seasonal Variations in Neurological Severity and Outcomes of Ischemic Stroke – 5-Year Single-Center Observational Study / K. Toyoda, M. Koga, H. Yamagami, C. Yokota [et al.] // *Circ. J.* – 2018. – Vol. 82, № 5. – P. 1443–1450. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1310
50. Atmospheric Pressure Variation is a Delayed Trigger for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / C.E. Van Donke-laar, A.R.E. Potgieser, H. Groen, M. Foumani, H. Abdulrahman [et al.] // *World Neurosurg.* – 2018. – Vol. 112. – P. e783–e790. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.155
51. Do Gender and Season Modify the Triggering Effect of Ambient Temperature on Ischemic Stroke? / A. Vodonos, V. Novack, A. Horev, I. Abu Salameh, Y. Lotan, G. Ifergane // *Womens Health Issues*. – 2017. – Vol. 27, № 2. – P. 245–251. DOI: 10.1016/j.whi.2016.11.002
52. Seasonal Effect on Association between Atmospheric Pollutants and Hospital Emergency Room Visit for Stroke / H. Zhong, Z. Shu, Y. Zhou, Y. Lu [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2018. – Vol. 27, № 1. – P. 169–176. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.014
53. Valentine J.C., Pigott T.D., Rothstein H.R. How Many Studies Do You Need? A Primer on Statistical Power for Meta-Analysis // *Journal of Educational and Behavioral Statistics*. – 2010. – Vol. 35, № 2. – P. 215–247. DOI: 10.3102/1076998609346961
54. Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis / M.H. Poorthuis, A.M. Algra, A. Algra, L.J. Kappelle, C.J. Klijn // *JAMA Neurol.* – 2017. – Vol. 74, № 1. – P. 75–81. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.3482
55. Khaw K.T., Barrett-Connor E. Blood pressure and endogenous testosterone in men: an inverse relationship // *J. Hyper-tens.* – 1988. – Vol. 6, № 4. – P. 329–332.
56. Адаптивные гормональные изменения у здоровых женщин в различные сезоны года / И.В. Радыш, Т.В. Коро-теева, С.С. Краюшкин, А.М. Ходорович, Ю.С. Журавлева // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2011. – Т. 37, № 1. – С. 91–94.
57. Melatonin and steroids in human pre-ovulatory follicular fluid: seasonal variations and granulosa cell steroid produc-tion / S.M. Yie, G.M. Brown, G.Y. Liu, J.A. Collins [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10, № 1. – P. 50–55. DOI: 10.1093/humrep/10.1.50
58. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature / F. das Chagas Angelo Mendes Tenorio, M. de Jesus Simões, V. Wanderley Teixeira, Á.A. Coelho Teixeira // *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). – 2015. – Vol. 61, № 3. – P. 269–274. DOI: 10.1590/1806-9282.61.03.269
59. Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a system-atic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, № 9933. – P. 1973–1980. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4
60. Sex-related differences in abdominal obesity impact on ischemic stroke risk / A. Rodríguez-Campello, J. Jiménez-Conde, Á. Ois, E. Cuadrado-Godia [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2017. – Vol. 24, № 2. – P. 397–403. DOI: 10.1111/ene.13216
61. Prognostic impact of sex-ambulatory blood pressure interactions in 10 cohorts of 17312 patients diagnosed with hy-pertension: systematic review and meta-analysis / G.C. Roush, R.H. Fagard, G.F. Salles, S.D. Pierdomenico [et al.] // *J. Hyper-tens.* – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 212–220. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000435
62. Hutchins K.P., Minett G.M., Stewart I.B. Treating exertional heat stroke: Limited understanding of the female re-sponse to cold water immersion // *Front. Physiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1055810. DOI: 10.3389/fphys.2022.1055810
63. Kenney W.L. A review of comparative responses of men and women to heat stress // *Environ. Res.* – 1985. – Vol. 37, № 1. – P. 1–11. DOI: 10.1016/0013-9351(85)90044-1
64. Gargaglioni L.H., Marques D.A., Patrone L.G.A. Sex differences in breathing // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. In-tegr. Physiol.* – 2019. – Vol. 238. – P. 110543. DOI: 10.1016/j.cbpa.2019.110543

65. Cardiorespiratory effects of heatwaves: A systematic review and meta-analysis of global epidemiological evidence / J. Cheng, Z. Xu, H. Bambrick, V. Prescott, N. Wang [et al.] // *Environ. Res.* – 2019. – Vol. 177. – P. 108610. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108610
66. Ambient Temperature and Stroke Occurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Wang, Y. Cao, D. Hong, D. Zheng [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2016. – Vol. 13, № 7. – P. 698. DOI: 10.3390/ijerph13070698
67. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis / A.H. Nave, K.S. Lange, C.O. Leonards, B. Siegerink [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 242, № 2. – P. 496–503. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021
68. Low Blood Pressure, Comorbidities, and Ischemic Stroke Mortality in US Veterans / H.J. Aparicio, L.M. Tarko, D. Gagnon, L. Costa [et al.] // *Stroke.* – 2022. – Vol. 53, № 3. – P. 886–894. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033195
69. Narita K., Kario K. Management of seasonal variation in blood pressure through the optimal adjustment of antihypertensive medications and indoor temperature // *Hypertens. Res.* – 2022. – Vol. 46, № 3. – P. 806–808. DOI: 10.1038/s41440-022-01151-4
70. Antihypertensive drug reduction for treated hypertensive patients during the summer / K. Arakawa, A. Ibaraki, Y. Kawamoto, M. Tominaga, T. Tsuchihashi // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2019. – Vol. 41, № 4. – P. 389–393. DOI: 10.1080/10641963.2018.1489549

Метаанализ влияния пола и возраста на сезонную динамику риска инсультов головного мозга / Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин, М.М. Галагудза // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 124–136. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.12

UDC 613.1

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.12.eng



Research article

META-ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF GENDER AND AGE ON THE SEASONAL DYNAMICS OF CEREBRAL STROKES

N.V. Kuzmenko^{1,2}, M.G. Pliss^{1,2}, V.A. Tsyrlin¹, M.M. Galagudza¹

¹Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

The purpose of this work is to investigate dependence of the seasonal dynamics of HS (hemorrhagic strokes) and IS (ischemic strokes) risk on sex and age using meta-analysis.

In total, 22 publications were selected for this meta-analysis, studying the seasonal dynamics of HS, of which 8 publications presented statistics separately for men and women, and three papers presented statistics for different age groups. Also, 28 publications studying the seasonal dynamics of IS were selected for meta-analysis, of which 11 publications presented statistics separately for men and women, and three papers presented statistics for different age groups.

The meta-analysis of the seasonal dynamics of HS showed that HS risk is less likely in a warmer season compared with a colder one. In men, HS risk was the highest in winter and spring, and in women in winter. Dependence between HS risk and a decrease in air temperature was the same in men and women. According to the results of the meta-analysis (without regard to sex and age), the minimum probability of IS occurs in autumn. In women, IS risk was significantly higher in winter compared to other seasons. In men, the seasonal dynamics of IS was not expressed. In older people, the overall risk of stroke increased, especially IS. In people over 65 years of age, there was a significant dependence of an increase in HS risk on a decrease in air temperature. In people younger than 65 years, HS risk was not associated with cold. A decrease in temperature equally increased IS risk in both age groups.

These results suggest that sex and age may influence the seasonal stroke risk.

Keywords: hemorrhagic stroke, ischemic stroke, season, gender, age, risk, seasonal dynamics, meta-analysis.

© Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Tsyrlin V.A., Galagudza M.M., 2023

Nataliya V. Kuzmenko – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Department of Experimental Physiology and Pharmacology; Junior Researcher of the Blood Circulation Biophysics Laboratory (e-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru; tel.: +7 (921) 447-75-81; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-7325>).

Mikhail G. Pliss – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Experimental Physiology and Pharmacology; Head of the Biophysics of Blood Circulation Laboratory (e-mail: pliss@niiekf.ru; tel.: +7 (812) 702-37-49 (ext. 003067); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1515-1616>).

Vitaly A. Tsyrlin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher at the Department of Experimental Physiology and Pharmacology (e-mail: tsyrlinva@mail.ru; tel.: +7 (812) 702-37-49 (ext. 003067); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7767-8560>).

Michael M. Galagudza – Corresponding Member and Professor of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Experimental Medicine (e-mail: galagudza@mail.ru; tel.: +7 (812) 702-37-49 (ext. 003067); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>).

References

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G. [et al.]. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020, vol. 76, no. 25, pp. 2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. Russo T., Felzani G., Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use. *J. Aging Res.*, 2011, vol. 2011, pp. 108785. DOI: 10.4061/2011/108785
3. Roquer J., Campello A.R., Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke*, 2003, vol. 34, no. 7, pp. 1581–1585. DOI: 10.1161/01.STR.0000078562.82918.F6
4. Maksimova M.Yu., Airapetova A.S. Gender differences in stroke risk factors. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2019, vol. 119, no. 12–2, pp. 58–64. DOI: 10.17116/jnevro201911912258 (in Russian).
5. Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G., Galagudza M.M. Seasonal fluctuations of blood pressure and heart rate in healthy people: a meta-analysis of panel studies. *Hum. Physiol.*, 2022, vol. 48, no. 3, pp. 313–327. DOI: 10.1134/S0362119722030100
6. Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G., Galagudza M.M. Seasonal Body Weight Dynamics in Healthy People: A Meta-Analysis. *Hum. Physiol.*, 2021, vol. 47, no. 6, pp. 676–689. DOI: 10.1134/S0362119721060062
7. Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G., Galagudza M.M. Seasonal variations in levels of human thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones: a meta-analysis. *Chronobiol. Int.*, 2021, vol. 38, no. 3, pp. 301–317. DOI: 10.1080/07420528.2020.1865394
8. Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G. Seasonal Dynamics of Red Blood Parameters in Healthy People in Regions with Different Types of Climate: a Meta-Analysis. *Izv. Atmos. Ocean. Phys.*, 2021, vol. 57, no. 10, pp. 1271–1292. DOI: 10.1134/S0001433821100078 (in Russian).
9. Kuzmenko N.V., Shchegolev B.F. Dependence of Seasonal Dynamics in Healthy People's Circulating Lipids and Carbohydrates on Regional Climate: Meta-Analysis. *Ind. J. Clin. Biochem.*, 2022, vol. 37, no. 4, pp. 381–398. DOI: 10.1007/s12291-022-01064-6
10. Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G. Seasonal Dynamics of Melatonin, Prolactin, Sex Hormones and Adrenal Hormones in Healthy People: a Meta-Analysis. *J. Evol. Biochem. Phys.*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 451–472. DOI: 10.1134/S0022093021030029
11. Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Tsyrlin V.A. Changes in the autonomic control of the cardiovascular system in human aging: meta-analysis. *Uspekhi gerontologii*, 2020, vol. 33, no. 4, pp. 748–760. DOI: 10.34922/AE.2020.33.4.018 (in Russian).
12. Cui J., Boehmer J., Blaha C., Sinoway L.I. Muscle sympathetic nerve activity response to heat stress is attenuated in chronic heart failure patients. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2017, vol. 312, no. 6, pp. R873–R882. DOI: 10.1152/ajpregu.00355.2016
13. Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Galagudza M.M., Tsyrlin V.A. Effects of Hyper- and Hypothermia on Hemodynamic Parameters in People of Different Age Groups: Meta-Analysis. *Adv. Gerontol.*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 170–181. DOI: 10.1134/S2079057020020095
14. Paleczny B., Niewiński P., Rydlewska A., Piepoli M.F. [et al.]. Age-related reflex responses from peripheral and central chemoreceptors in healthy men. *Clin. Auton. Res.*, 2014, vol. 24, no. 6, pp. 285–296. DOI: 10.1007/s10286-014-0263-9
15. Richards J.C., Crecelius A.R., Larson D.G., Luckasen G.J., Dinunno F.A. Impaired peripheral vasodilation during graded systemic hypoxia in healthy older adults: role of the sympathoadrenal system. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2017, vol. 312, no. 4, pp. H832–H841. DOI: 10.1152/ajpheart.00794.2016
16. Greaney J.L., Kenney W.L., Alexander L.M. Neurovascular mechanisms underlying augmented cold-induced reflex cutaneous vasoconstriction in human hypertension. *J. Physiol.*, 2017, vol. 595, no. 5, pp. 1687–1698. DOI: 10.1113/JP273487
17. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Stambolliu E., Ntineri A. [et al.]. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.*, 2020, vol. 38, no. 5, pp. 791–798. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002355
18. Kuzmenko N.V., Galagudza M.M. Dependence of seasonal dynamics of hemorrhagic and ischemic strokes on the climate of a region: A meta-analysis. *Int. J. Stroke*, 2022, vol. 17, no. 2, pp. 226–235. DOI: 10.1177/17474930211006296
19. Biller J., Jones M.P., Bruno A., Adams H.P. Jr., Banwart K. Seasonal variation of stroke – does it exist? *Neuroepidemiology*, 1988, vol. 7, no. 2, pp. 89–98. DOI: 10.1159/000110140
20. Cho S.K., Sohn J., Cho J., Noh J. [et al.]. Effect of Socioeconomic Status and Underlying Disease on the Association between Ambient Temperature and Ischemic Stroke. *Yonsei Med. J.*, 2018, vol. 59, no. 5, pp. 686–692. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.5.686
21. Choi Y.I., Seo I., Kim D., Oh H.G. [et al.]. Same Pattern of Circadian Variation According to the Season in the Timing of Ischemic Stroke Onset: Preliminary Report. *Sleep Med. Res.*, 2015, vol. 6, no. 2, pp. 72–76. DOI: 10.17241/smr.2015.6.2.72
22. Ding J., Zhou D., Shang S., Pan L. [et al.]. Impact of seasonal variations on the first ischemic events in patients with moyamoya disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2018, vol. 173, pp. 65–69. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.07.022
23. Evzel'man M.A., Orlova A.D., Mityaeva E.V., Kamchatnov P.R. Meteorological risk factors of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2019, vol. 119, no. 8–2, pp. 35–38. DOI: 10.17116/jnevro201911908235 (in Russian).
24. Feigin V.L., Nikitin Y.P. Seasonal variation in the occurrence of ischemic stroke and subarachnoid hemorrhage in Siberia, Russia. A population-based study. *Eur. J. Neurol.*, 1998, vol. 5, no. 1, pp. 23–27. DOI: 10.1046/j.1468-1331.1998.510023.x
25. Fodor D.M., Fodor M., Perju-Dumbravă L. Seasonal variation of stroke occurrence: a hospital based-study. *Balneo Research Journal*, 2018, vol. 9, no. 2, pp. 82–87. DOI: 10.12680/balneo.2018.178
26. Giroud M., Beuriat P., Vion P., D'Athis P.H. [et al.]. Stroke in a French prospective population study. *Neuroepidemiology*, 1989, vol. 8, no. 2, pp. 97–104. DOI: 10.1159/000110171
27. Hakan T., Kizilkilic O., Adaletli I., Karabagli H., Kocer N., Islak C. Is there any seasonal influence in spontaneous bleeding of intracranial aneurysm and and/or AVM in Istanbul? *Swiss Med. Wkly*, 2003, vol. 133, no. 17–18, pp. 267–272. DOI: 10.4414/smw.2003.10162

28. Huang Q., Lin S.-W., Hu W.-P., Li H.-Y. [et al.]. Meteorological Variation Is a Predisposing Factor for Aneurismal Subarachnoid Hemorrhage: A 5-Year Multicenter Study in Fuzhou, China. *World Neurosurg.*, 2019, vol. 132, pp. e687–e695. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.08.048
29. Jakovljević D., Salomaa V., Sivenius J., Tamminen M. [et al.]. Seasonal variation in the occurrence of stroke in a Finnish adult population. The FINMONICA Stroke Register. Finnish Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Stroke*, 1996, vol. 27, no. 10, pp. 1774–1779. DOI: 10.1161/01.str.27.10.1774
30. Karagiannis A., Tziomalos K., Mikhailidis D.P., Semertzidis P. [et al.]. Seasonal variation in the occurrence of stroke in Northern Greece: a 10 year study in 8204 patients. *Neurol. Res.*, 2010, vol. 32, no. 3, pp. 326–331. DOI: 10.1179/174313208X331608
31. Khan F.A., Engstrom G., Jerntorp I., Pessah-Rasmussen H., Janzon L. Seasonal patterns of incidence and case fatality of stroke in Malmo, Sweden: the STROMA study. *Neuroepidemiology*, 2005, vol. 24, no. 1–2, pp. 26–31. DOI: 10.1159/000081046
32. Klimaszewska K., Kułak W., Jankowiak B., Kowalczyk K. [et al.]. Seasonal variation in ischaemic stroke frequency in Podlaskie Province by season. *Adv. Med. Sci.*, 2007, vol. 52, suppl. 1, pp. 112–114.
33. Knezovic M., Pintaric S., Jelavic M.M., Kes V.B. [et al.]. The role of weather conditions and normal level of air pollution in appearance of stroke in the region of Southeast Europe. *Acta Neurol. Belg.*, 2018, vol. 118, no. 2, pp. 267–275. DOI: 10.1007/s13760-018-0885-0
34. Kumar P., Kumar A., Pandit A., Pathak A., Prasad K. Seasonal Variations in Stroke: A Study in a Hospital in North India. *J. Stroke*, 2015, vol. 17, no. 2, pp. 219–220. DOI: 10.5853/jos.2015.17.2.219
35. Liu Y., Gong P., Wang M., Zhou J. Seasonal variation of admission severity and outcomes in ischemic stroke – a consecutive hospital-based stroke registry. *Chronobiol. Int.*, 2018, vol. 35, no. 3, pp. 295–302. DOI: 10.1080/07420528.2017.1369430
36. Manfredini R., Manfredini F., Boari B., Malagoni A.M. [et al.]. Temporal patterns of hospital admissions for transient ischemic attack: a retrospective population-based study in the Emilia-Romagna region of Italy. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2010, vol. 16, no. 2, pp. 153–160. DOI: 10.1177/1076029609332111
37. Mao Y., Schnytzer Y., Busija L., Churilov L., Davis S., Yan B. ‘MOONSTROKE’: Lunar patterns of stroke occurrence combined with circadian and seasonal rhythmicity – A hospital based study. *Chronobiol. Int.*, 2015, vol. 32, no. 7, pp. 881–888. DOI: 10.3109/07420528.2015.1049614
38. Ogata T., Kimura K., Minematsu K., Kazui S., Yamaguchi T., Japan Multicenter Stroke Investigators’ Collaboration. Variation in ischemic stroke frequency in Japan by season and by other variables. *J. Neurol. Sci.*, 2004, vol. 225, no. 1–2, pp. 85–89. DOI: 10.1016/j.jns.2004.07.002
39. Ostbye T., Levy A.R., Mayo N.E. Hospitalization and case-fatality rates for subarachnoid hemorrhage in Canada from 1982 through 1991. The Canadian Collaborative Study Group of Stroke Hospitalizations. *Stroke*, 1997, vol. 28, no. 4, pp. 793–798. DOI: 10.1161/01.str.28.4.793
40. Palm F., Dos Santos M., Urbanek C., Greulich M. [et al.]. Stroke seasonality associations with subtype, etiology and laboratory results in the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt). *Eur. J. Epidemiol.*, 2013, vol. 28, no. 5, pp. 373–381. DOI: 10.1007/s10654-013-9772-4
41. Park H.-S., Kang M.-J., Huh J.-T. Recent epidemiological trends of stroke. *J. Korean Neurosurg. Soc.*, 2008, vol. 43, no. 1, pp. 16–20. DOI: 10.3340/jkns.2008.43.1.16
42. Passero S., Reale F., Ciacci G., Zei E. Differing temporal patterns of onset in subgroups of patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2000, vol. 31, no. 7, pp. 1538–1544. DOI: 10.1161/01.str.31.7.1538
43. Ricci S., Celani M.G., Vitali R., La Rosa F., Righetti E., Duca E. Diurnal and seasonal variations in the occurrence of stroke: A community-based study. *Neuroepidemiology*, 1992, vol. 11, no. 2, pp. 59–64. DOI: 10.1159/000110913
44. Salam A., Kamran S., Bibi R., Korashy H.M. [et al.]. Meteorological Factors and Seasonal Stroke Rates: A Four-year Comprehensive Study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2019, vol. 28, no. 8, pp. 2324–2331. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.032
45. Lazarevic S., Aleksic D., Boskovic Matic T., Vesic K. [et al.]. Temporal variations of stroke occurrence. *Serb. J. Exp. Clin. Res.*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 33–38. DOI: 10.1515/sjccr-2016-0025
46. Soomro M.A., Solangi G.A., Shaikh B.A., Gurbakhshni K., Mahesar A.H. Stroke types in relation to seasonal variation and months of a year. *Medical Channel*, 2011, vol. 17, no. 2, pp. 57–62.
47. Spengos K., Vemmos K.N., Tsvigoulis G., Synetos A. [et al.]. Seasonal variation of hospital admissions caused by acute stroke in Athens, Greece. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2003, vol. 12, no. 2, pp. 93–96. DOI: 10.1053/jscd.2003.15
48. Telman G., Svir G.E., Sprecher E., Amsalem Y., Avizov R. Seasonal variation in spontaneous intracerebral hemorrhage in northern Israel. *Chronobiol. Int.*, 2017, vol. 34, no. 5, pp. 563–570. DOI: 10.1080/07420528.2016.1278223
49. Toyoda K., Koga M., Yamagami H., Yokota C. [et al.]. Seasonal Variations in Neurological Severity and Outcomes of Ischemic Stroke – 5-Year Single-Center Observational Study. *Circ. J.*, 2018, vol. 82, no. 5, pp. 1443–1450. DOI: 10.1253/circ.CJ-17-1310
50. Van Donkelaar C.E., Potgieser A.R.E., Groen H. [et al.]. Atmospheric Pressure Variation is a Delayed Trigger for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2018, vol. 112, pp. e783–e790. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.155
51. Vodonos A., Novack V., Horev A., Abu Salameh I., Lotan Y., Ifergane G. Do Gender and Season Modify the Triggering Effect of Ambient Temperature on Ischemic Stroke? *Womens Health Issues*, 2017, vol. 27, no. 2, pp. 245–251. DOI: 10.1016/j.whi.2016.11.002
52. Zhong H., Shu Z., Zhou Y., Lu Y. [et al.]. Seasonal Effect on Association between Atmospheric Pollutants and Hospital Emergency Room Visit for Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2018, vol. 27, no. 1, pp. 169–176. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.014
53. Valentine J.C., Pigott T.D., Rothstein H.R. How Many Studies Do You Need? A Primer on Statistical Power for Meta-Analysis. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 2010, vol. 35, no. 2, pp. 215–247. DOI: 10.3102/1076998609346961
54. Poorthuis M.H., Algra A.M., Algra A., Kappelle L.J., Klijn C.J. Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.*, 2017, vol. 74, no. 1, pp. 75–81. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.3482
55. Khaw K.T., Barrett-Connor E. Blood pressure and endogenous testosterone in men: an inverse relationship. *J. Hypertens.*, 1988, vol. 6, no. 4, pp. 329–332.

56. Radysh I.V., Koroteeva T.V., Krayushkin S.S., Khodorovich A.M., Zhuravleva Yu.S. Adaptivnye gormonal'nye izmeneniya u zdorovykh zhenshchin v razlichnykh sezonakh goda [Adaptive hormonal changes in healthy women in different seasons of the year]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2011, no. 1 (37), pp. 91–94 (in Russian).
57. Yie S.M., Brown G.M., Liu G.Y., Collins J.A. [et al.]. Melatonin and steroids in human pre-ovulatory follicular fluid: seasonal variations and granulosa cell steroid production. *Hum. Reprod.*, 1995, vol. 10, no. 1, pp. 50–55. DOI: 10.1093/humrep/10.1.50
58. Das Chagas Angelo Mendes Tenorio F., de Jesus Simões M., Wanderley Teixeira V., Coelho Teixeira Á.A. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992), 2015, vol. 61, no. 3, pp. 269–274. DOI: 10.1590/1806-9282.61.03.269
59. Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*, 2014, vol. 383, no. 9933, pp. 1973–1980. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4
60. Rodríguez-Campello A., Jiménez-Conde J., Ois Á., Cuadrado-Godia E. [et al.]. Sex-related differences in abdominal obesity impact on ischemic stroke risk. *Eur. J. Neurol.*, 2017, vol. 24, no. 2, pp. 397–403. DOI: 10.1111/ene.13216
61. Roush G.C., Fagard R.H., Salles G.F., Pierdomenico S.D. [et al.]. Prognostic impact of sex-ambulatory blood pressure interactions in 10 cohorts of 17312 patients diagnosed with hypertension: systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.*, 2015, vol. 33, no. 2, pp. 212–220. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000435
62. Hutchins K.P., Minett G.M., Stewart I.B. Treating exertional heat stroke: Limited understanding of the female response to cold water immersion. *Front. Physiol.*, 2022, vol. 13, pp. 1055810. DOI: 10.3389/fphys.2022.1055810
63. Kenney W.L. A review of comparative responses of men and women to heat stress. *Environ. Res.*, 1985, vol. 37, no. 1, pp. 1–11. DOI: 10.1016/0013-9351(85)90044-1
64. Gargaglioni L.H., Marques D.A., Patrone L.G.A. Sex differences in breathing. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.*, 2019, vol. 238, pp. 110543. DOI: 10.1016/j.cbpa.2019.110543
65. Cheng J., Xu Z., Bambrick H., Prescott V. [et al.]. Cardiorespiratory effects of heatwaves: A systematic review and meta-analysis of global epidemiological evidence. *Environ. Res.*, 2019, vol. 177, pp. 108610. DOI: 10.1016/j.envres.2019.108610
66. Wang X., Cao Y., Hong D., Zheng D. [et al.]. Ambient Temperature and Stroke Occurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, 2016, vol. 13, no. 7, pp. 698. DOI: 10.3390/ijerph13070698
67. Nave A.H., Lange K.S., Leonards C.O., Siegerink B. [et al.]. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2015, vol. 242, no. 2, pp. 496–503. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021
68. Aparicio H.J., Tarko L.M., Gagnon D., Costa L. [et al.]. Low Blood Pressure, Comorbidities, and Ischemic Stroke Mortality in US Veterans. *Stroke*, 2022, vol. 53, no. 3, pp. 886–894. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033195
69. Narita K., Kario K. Management of seasonal variation in blood pressure through the optimal adjustment of antihypertensive medications and indoor temperature. *Hypertens. Res.*, 2022, vol. 46, no. 3, pp. 806–808. DOI: 10.1038/s41440-022-01151-4
70. Arakawa K., Ibaraki A., Kawamoto Y., Tominaga M., Tsuchihashi T. Antihypertensive drug reduction for treated hypertensive patients during the summer. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2019, vol. 41, no. 4, pp. 389–393. DOI: 10.1080/10641963.2018.1489549

Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Tsyrlin V.A., Galagudza M.M. Meta-analysis of the influence of gender and age on the seasonal dynamics of cerebral strokes. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 124–136. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.12.eng

Получена: 01.12.2022

Одобрена: 18.03.2023

Принята к публикации: 25.03.2023

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 57.044; 616.092
DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.13

Читать
онлайн



Научная статья

МАРКЕРЫ АЭРОГЕННОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ЭКСПОЗИЦИИ МЕТАЛЛОКСИДНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ И ТРАНСФОРМИРОВАННОГО ПРОТЕОМНОГО ПРОФИЛЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ У ДЕТЕЙ

М.А. Землянова^{1,2,3}, Н.В. Зайцева^{1,4}, Ю.В. Кольдибекова¹, Е.В. Пескова¹,
Н.И. Булатова¹, М.С. Степанков¹

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

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

³Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия, 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29

⁴Отделение медицинских наук (секция «Профилактическая медицина») Российской академии наук, Россия, 119071, г. Москва, Ленинский проспект, 14

Изучение изменений гомеостатического равновесия организма, в первую очередь на клеточно-молекулярном уровне, является актуальным направлением фундаментально-прикладных научных исследований для задач прогнозирования негативных эффектов со стороны здоровья человека в условиях воздействия химических факторов риска.

У детей обоснованы прогностически значимые маркеры трансформированного протеомного профиля плазмы крови, доказанно связанные с аэрогенной комбинированной экспозицией металлоксидными соединениями (на примере оксидов меди и никеля). Предложен инновационно-методический подход на основе протеомного профилирования плазмы крови, включающий: идентификацию тождественных белков и генов, кодирующих их экспрессию; количественную оценку параметров показателей в системе «тождественный белок – концентрация химического вещества в крови»; прогнозирование негативных эффектов по критериям молекулярно-клеточной дестабилизации гомеостаза в условиях хронической аэрогенной экспозиции химических веществ. Реализация предложенного алгоритма выполнена на примере сопоставления измененных белков и пептидов, полученных в протеомном профиле плазмы крови детей, подверженных реальной аэрогенной комбинированной экспозиции оксидами никеля и меди, и мелких грызунов при экспериментальной комбинированной и изолированной экспозиции изучаемых веществ, эквивалентной реальному уровню.

© Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кольдибекова Ю.В., Пескова Е.В., Булатова Н.И., Степанков М.С., 2023

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

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

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

Пескова Екатерина Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории биохимической и наносенсорной диагностики отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики (e-mail: peskova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8050-3059>).

Булатова Наталья Ивановна – научный сотрудник лаборатории биохимической и наносенсорной диагностики (e-mail: 1179815@mail.ru; тел.: 8 (342) 236-80-18; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3392-9097>).

Степанков Марк Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории биохимической и наносенсорной диагностики (e-mail: stepankov@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>).

Установлено, что длительная аэрогенная комбинированная экспозиция одновременно оксидами меди и никеля обуславливает в крови экспонированных детей повышенные до 2,4 раза относительно показателей у неэкспонированных детей и референтных значений концентрации меди и никеля, обоснованные в качестве маркеров экспозиции. Результаты натуральных исследований верифицированы повышенным содержанием аналогичных веществ в крови при экспериментальном моделировании эквивалентной комбинированной экспозиции на биологической модели. На основе протеомного профилирования плазмы крови в экспериментальных и натуральных исследованиях обоснован тождественный протеомный маркер – АРОВЕС1 комплементарный фактор (ген A1CF), доказанно связанный с маркерами экспозиции (одновременно никелем и медью в крови). Снижение экспрессии данного белка в условиях сохраняющейся аэрогенной комбинированной экспозиции оксидами никеля и меди позволяет прогнозировать развитие негативного эффекта в виде модификации липопротеинов низкой плотности с дальнейшей индукцией атеросклеротических изменений сосудов, что является одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: протеомные маркеры, маркеры экспозиции, детское население, биологическая модель, экспрессия гена A1CF, прогнозирование негативных эффектов.

Высокоактуальным направлением фундаментальных и прикладных научных исследований является изучение изменений гомеостатического равновесия организма, формирующихся на самых ранних этапах их развития, в первую очередь на клеточно-молекулярном уровне [1]. Применение технологии протеомного анализа позволяет расширить теоретические представления о клеточно-молекулярных механизмах развития негативных эффектов, тем самым повысить предиктивный потенциал диагностики ряда заболеваний неинфекционного генеза. Поиск информативных молекулярных маркеров является одним из приоритетных направлений фундаментальных научных исследований в Российской Федерации¹. Новые знания в области модификации этиопатогенеза заболеваний, связанных с воздействием риск-индуцированных факторов, являются научной основой установления условий, причин, механизмов возникновения, предупреждения и снижения риска и вреда здоровью человека [2].

Процесс модификации механизма развития негативных эффектов может быть связан с взаимодействием химических факторов риска с генами, модулирующими экспрессию определенных белков, которые обеспечивают функциональную активность молекулярно-биологических процессов [3]. На фоне сохраняющегося модифицирующего действия химических факторов происходит молекулярно-клеточная трансформация гомеостаза, обуславливающая формирование негативных эффектов, тем самым повышая риск развития заболевания². Анализ генов, кодирующих белки, на которые оказывают влияние химические факторы, даёт представление о биологических функциях и молекулярных сетях, изменяющихся в ответ на химическое воздействие. Изучение таких генно-химических взаимодействий является мощным информационным ресурсом для получения и развития знаний об этиологии и моле-

кулярных механизмах, лежащих в основе модификации процессов, ассоциированных с воздействием химических факторов риска [4, 5].

Поскольку белки играют ключевую роль в обеспечении жизнедеятельности клеток и организма в целом, качественные и количественные изменения белкового состава, регистрируемые в текущий момент исследования, могут быть потенциально информативными для самого раннего выявления негативных эффектов, обуславливающих дальнейшее формирование существенных функциональных расстройств критических органов и систем.

Таким образом, в настоящее время наиболее перспективна тематика научных исследований, касающихся поиска протеомных маркеров и их комбинаций – потенциальных молекулярных мишеней, отражающих состояние и функциональные характеристики этиопатогенетически мотивированных механизмов в ответ на воздействие химических факторов риска. Выявление при этом генно-химических взаимодействий между экспрессией белкового маркера и фактором экспозиции позволяет прогнозировать негативные исходы со стороны здоровья, что явилось основанием для определения цели настоящего исследования. Данная работа является продолжением цикла исследований, выполненных в ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», посвященных применению «омиксных технологий» для обоснования информативных молекулярно-клеточных маркеров негативных эффектов [6, 7].

Цель исследования – выявление у детей прогностически значимых маркеров трансформированного профиля плазмы крови, доказанно связанных с аэрогенной комбинированной экспозицией металлоксидных соединений (на примере оксидов меди и никеля).

Материалы и методы. Выявление и обоснование молекулярных белковых маркеров, изменение

¹ Программа фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы): Распоряжение Правительства Российской Федерации от 31.12.2020 № 3684-р [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373604/ (дата обращения: 21.01.2023).

² Оценка интегральной токсичности факторов и объектов среды обитания с использованием альтернативных биологических тест-моделей: методология и технологии / Е.В. Дроздова, Н.В. Дудчик, С.И. Сычик, В.В. Шевляков. – Минск: Республиканское унитарное предприятие «Белорусский научно-исследовательский институт транспорта «Транстехника», 2017. – 216 с.

которых ассоциировано с аэрогенной экспозицией оксидов меди и никеля, выполнено с применением предложенного инновационно-методического подхода, включающего следующие этапы:

- подтверждение факта аэрогенной экспозиции на основе определения параметров показателей в системе «концентрация вещества в атмосферном воздухе – концентрация вещества в биосреде»;

- сравнительный анализ статистически различающихся по интенсивности белковых пятен на основе протеомного профилирования плазмы крови и идентификации выделенных белков;

- выявление белков и пептидов, тождественных в результате экспериментальных и натуральных исследований при комбинированном воздействии химических веществ;

- количественная оценка параметров причинно-следственных связей между тождественными белками и пептидами и концентрацией химических веществ в биосреде;

- прогнозирование негативных эффектов на основе построения и анализа биоинформационной молекулярной матрицы тождественных белков с выявлением их функций, биологических процессов и экспрессии в тканях.

Реализация предложенного алгоритма выполнена на примере сопоставления измененных белков и пептидов, полученных в протеомном профиле плазмы крови детей, подверженных реальной аэрогенной комбинированной экспозицией оксидами никеля и меди, и мелких грызунов (биологическая модель) при экспериментальной комбинированной и изолированной экспозиции, эквивалентной реальному уровню изучаемых веществ.

Экспериментальные исследования проведены на самках крыс линии Wistar. Особи в количестве 24 были разделены на четыре группы по шесть крыс в каждой: опытная группа № 1 – животные, подверженные изолированному действию стандартного образца никеля в дозе 0,38 мг/кг; опытная группа № 2 – животные, подверженные изолированному действию меди в дозе 1,23 мг/кг; опытная группа № 3 – животные, подверженные комбинированному действию смеси никеля и меди в дозах, указанных выше; группа контроля № 4 – контрольные живот-

ные, содержащиеся в аналогичных условиях, но не подверженные воздействию изучаемых химических веществ. Дозы химических веществ, вводимые экспериментальным животным, эквивалентны установленной реальной аэрогенной экспозиции при хроническом воздействии с учетом массы тела животных и видовых особенностей. Отбор крови у крыс осуществляли через 24 ч после воздействия из подязычной вены в объеме 3 см³.

Экспериментальные исследования выполнены с соблюдением требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или иных научных целях (ETS № 123)³, и комитета по этике ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Протеомное профилирование плазмы крови выполнено 45 детям в возрасте 4–7 лет, в том числе 25 подвергающихся длительной аэрогенной комбинированной экспозиции оксидами никеля (на уровне 0,0034 мг/(кг·день)) и меди (на уровне 0,0016 мг/(кг·день)) – группа наблюдения, и не подвергающихся воздействию изучаемых химических веществ – группа сравнения (20 человек). Критерием формирования выборок детей группы наблюдения является повышенное ($\geq 1,2 RfI$) содержание меди и никеля в крови, детей группы сравнения – содержание изучаемых химических веществ соответствует минимальным или референтным значениям в крови (никель $RfI = 0,01$ мг/дм³, медь $RfI = 0,9$ мг/дм³)⁴.

Обследование детей проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (64th WMA General Assembly, 2013⁵) при обязательном наличии добровольно информированного согласия законного представителя и соблюдении требований комитета по этике ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 1 от 04.02.2021).

Анализ крови на содержание меди и никеля выполнен в соответствии с МУК 4.1.3230-14⁶ на масс-спектрометре Agilent 7500cx (Agilent Technologies, США).

Исследование протеомного профиля плазмы крови включал отбор образцов, двумерный электрофорез в полиакриламидном геле⁷, анализ двумерной электрофореграммы, выделение значимых белковых

³ Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или иных научных целях (ETS № 123); в ред. Протокола CED № 170 от 02.12.2005 [Электронный ресурс]. – Страсбург, 1986. – 13 с. – URL: <https://www.rm.coe.int/168007aba8> (дата обращения: 01.02.2023).

⁴ Тиц Н.У. Клиническое руководство по лабораторным тестам. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.

⁵ WMA. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013 [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (дата обращения: 02.02.2023).

⁶ МУК 4.1.3230-14. Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. – М., 2014. – 32 с.

⁷ PROTEAN i12 IEF System. Instruction Manual [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/10022069A.pdf> (дата обращения: 09.02.2022); PROTEAN II xi cell. PROTEAN II xi 2-D cell. Instruction Manual [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/M1651801.pdf> (дата обращения: 06.02.2023); ReadyPrep 2-D starter Kit. Instruction manual [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/4110009A.pdf> (дата обращения: 06.02.2023).

пятен по их интенсивности, масс-спектрометрический анализ на хроматографе UltiMate 3000 (Германия) и tandemном масс-спектрометре ABSciex 4000 QTRAP с источником ионизации Nanospray 3 (Канада). Идентификацию белков проводили по базе данных UniProt⁸ с выборкой по таксону *Homo Sapiens* и *Rattus norvegicus*. Определение гена, кодирующего идентифицированный белок, выполнено с помощью базы данных HUGO Gene Nomenclature Committee database (HGNC)⁹ и The Rat Genome Database (RGD)¹⁰. Описание биологических функций белков выполнено с помощью ресурса The Gene Ontology¹¹, сбор информации о филогенетике и функциональной геномике – PhyloGenes¹², получение данные об экспрессии белков в тканях организма – Tissue expression database¹³ и The Human Protein Atlas¹⁴. Информацию и анализ о возможных этиопатогенетических механизмах развития прогнозируемых негативных эффектов, ассоциированных с воздействием химических факторов, осуществляли на исследовательских платформах Comparative Toxicogenomics¹⁵ и DisGeNET¹⁶.

Оценку полученных значений показателей у экспонированных детей выполняли относительно неэкспонированных; у экспериментальных животных опытных групп – относительно показателей в группе контроля. Описательная статистика количественных переменных представлена в виде среднего значения (M), ошибки среднего (m). Статистическую значимость различий переменных между группами определяли по критерию Манна – Уитни ($U \leq U_{кр}$) при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.

Обоснование молекулярных маркеров негативных эффектов выполнено на основании полученных моделей зависимостей «химические вещества в крови – статистически значимая интенсивность белкового пятна», описываемых уравнением множественной линейной регрессии по формуле:

$$y_j = b_{0j} + \sum_i b_{ij} x_i,$$

где y_j – зависимая переменная (показатель интенсивности j -го белкового пятна, int);

x_i – независимая переменная, i -й влияющий фактор (концентрация вещества в крови, мг/дм³);

b_{0j} , b_{ij} – коэффициенты модели.

Достоверность и адекватность моделей оценивали с помощью дисперсионного анализа с использованием F -критерия Фишера, коэффициента детерминации (R^2), t -критерия Стьюдента при статистической значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ содержания меди и никеля в крови экспериментальных животных позволил установить достоверные статистические различия концентраций изучаемых веществ. При изолированной экспозиции никелем его концентрация в крови составила $0,014 \pm 0,002$ мг/дм³, при комбинированной смесью веществ – $0,008 \pm 0,001$ мг/дм³, что выше в 2,9 и в 1,7 раза соответственно относительно контрольных значений ($p = 0,001–0,012$). Уровень меди в крови при изолированной экспозиции составил $2,323 \pm 0,060$ мг/дм³, при комбинированном смесью веществ – $2,006 \pm 0,047$ мг/дм³, что превысило в 1,5 и в 1,3 раза соответственно содержание вещества в контрольной группе ($p = 0,0001–0,002$). Содержание меди и никеля в крови при изолированной экспозиции соответственно в 1,2 и в 1,8 раза выше, чем при комбинированной ($p = 0,002–0,022$).

Реальная аэрогенная комбинированная экспозиция одновременно оксидами меди и никеля обуславливает в крови экспонированных детей повышенные в 1,2–2,4 раза концентрации изучаемых веществ относительно неэкспонированных ($p = 0,032–0,033$) и повышенные в 1,2–1,3 раза уровни относительно референтных значений. На основании установленной и параметризованной связи концентрации меди и никеля в крови с концентрацией данных металлов в атмосферном воздухе (медь $a_0 = 0,515$, $a_1 = 752,32$; никель $a_0 = 0,005$, $a_1 = 145,36$, $p = 0,05$) медь и никель в крови обоснованы в качестве маркеров аэрогенной экспозиции.

Сравнительная оценка результатов денситометрии протеомного профиля плазмы крови крыс с изолированным воздействием меди и никеля позволила выявить восемь белков, аналогичных белкам, выделенным при комбинированном воздействии смеси указанных веществ (табл.1).

⁸ UniProt [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.uniprot.org> (дата обращения: 06.02.2023).

⁹ The resource for approved human gene nomenclature: веб-сайт [Электронный ресурс] // HGNC: HUGO Gene Nomenclature Committee. – URL: <https://www.genenames.org/> (дата обращения: 04.02.2023).

¹⁰ The Rat Genome Database (RGD) [Электронный ресурс]. – URL: <https://rgd.mcw.edu/rgdweb/homepage/> (дата обращения: 06.02.2023).

¹¹ Gene Ontology Resource [Электронный ресурс]. – URL: <http://geneontology.org/> (дата обращения: 06.02.2023).

¹² PhyloGenes [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.phylogenies.org/tree> (дата обращения: 01.02.2023).

¹³ Tissue expression database [Электронный ресурс]. – URL: <https://tissues.jensenlab.org/Search> (дата обращения: 06.02.2023).

¹⁴ The Human Protein Atlas [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.proteinatlas.org/> (дата обращения: 06.02.2023).

¹⁵ Comparative Toxicogenomics [Электронный ресурс]. – URL: <http://ctdbase.org/> (дата обращения: 06.02.2023).

¹⁶ DisGeNET [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.disgenet.org/dbinfo> (дата обращения: 27.01.2023).

Таблица 1

Статистически значимые белки, доказано связанные с факторами экспериментальной комбинированной экспозиции

№ п/п	Статистически значимые белки			Достоверность модели зависимости «вещество – интенсивность значимого белкового пятна при комбинированном воздействии» ($p \leq 0,05$)
	Изолированная экспозиция		Комбинированная экспозиция	
	медь	никель	медь + никель	
1	Компонент белка теломеразы 1	-	Компонент белка теломеразы 1	0,002
2	Цитоскелетный кератин II типа 75	-	Цитоскелетный кератин II типа 75	0,0001
3	<i>Пероксисомальная, 2,4-диеноил-КоА-редуктаза</i>	-	<i>Пероксисомальная, 2,4-диеноил-КоА-редуктаза</i>	0,002
4	Адвиллин	-	Адвиллин	0,019
5	Цитозольная альдегиддегидрогеназа 1	-	Цитозольная альдегиддегидрогеназа 1	0,008
6	-	Фактор удлинения 1-γ	Фактор удлинения 1-γ	0,001
7	-	Белок-носитель стирола 2	Белок-носитель стирола 2	0,002
8	-	Миозин-6	Миозин-6	0,002
9	-	Кальций-связывающий белок 7	Кальций-связывающий белок 7	0,002
10	-	Белок переноса везикул SEC22B	Белок переноса везикул SEC22B	0,001
Статистически значимые белки, выявленные одновременно в эксперименте при изолированной и комбинированной экспозиции				
11	Гемоглобин субъединица β-2			0,001
12	Гликогенсинтаза, мышечная			0,001
13	CAP-GLY домен содержащий линкерный белок 4			0,002
14	Белок переноса везикул SEC22A			0,001
15	Белок SDA1 гомолог			0,003
16	Активатор транскрипции BRG1			0,001
17	Каппа-цепь С области Ig, аллель			0,001
18	APOBEC1 комплементарный фактор			0,006

На основе денситометрического исследования и сопоставления белков в протеомном профиле плазмы крови экспонированных и неэкспонированных детей идентифицировано 20 достоверно различающихся пятен по их интенсивности и доказано связанных с повышенным содержанием меди и никеля в крови (табл. 2).

Сравнительный биоинформационный анализ филогенетики выявленных белков и кодирующих их экспрессию генов при экспериментальной и реальной комбинированной экспозиции позволил установить один тождественный белок – фактор комплементации APOBEC1 и ортологичный кодирующий его ген у человека – A1CF. Спектр пептида тождественного белка представлен на рисунке.

APOBEC1 комплементарный фактор представляет собой существенный компонент ферментного комплекса, редактирующего мРНК аполипопротеина В (АроВ), необходимого для сборки липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) из липидов. У грызунов (*Rattus norvegicus*) комплементарный фактор APOBEC1 широко распространен в тканях печени [8], почек [9], кишечника [10], щитовидной железы и нервной системы [11]. У человека данный фактор

экспрессируется исключительно в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта, в тонком кишечнике [12, 13]. Результаты ряда экспериментальных исследований показали, что сверхэкспрессия APOBEC-1 в печени эффективно снижает уровни АроВ, регулируя метаболизм холестерина [14]. Низкая экспрессия гена A1CF у человека является одной из причин, по которой высокое потребление жиров является потенциально опасным для здоровья. В процессе всасывания экзогенных липидов уровень АроВ увеличивается, вызывая повышенный синтез липопротеина низкой плотности [15], что может привести к атеросклеротическим изменениям сосудов [14, 16].

Выявлена и оценена многофакторная зависимость ($R^2 = 0,19$; $b_0 = 3581,2$; $b_1 = -384,5$; $b_2 = -11137,7$; $p = 0,017$) снижения интенсивности белка APOBEC-1 комплементарного фактора в плазме крови при повышенном содержании одновременно никеля и меди в крови, являющихся маркерами экспозиции. Полученная зависимость согласуется с результатами научных исследований по генно-химическим взаимодействиям данного белка и изучаемых химических веществ. Показано, что экспозиция меди и никеля

Таблица 2

Параметры многофакторной модели зависимости изменения интенсивности белкового пятна в плазме крови от содержания одновременно никеля и меди в крови обследованных детей

№ п/п	Наименование белка в пятне	Направление изменения интенсивности белкового пятна	Параметры модели «маркер экспозиции (никель и медь в крови) – протеомный маркер (интенсивность белкового пятна)»				Достоверность различий ($p \leq 0,05$)
			b_0	медь (b_1)	никель (b_2)	коэффициент детерминации (R^2)	
1	Обменник натрий/водорода 2	Снижение	5291,9	-1458	-54723	0,24	0,013
2	Протеин 33, содержащий спиральную катушку	Снижение	5245,2	-1202,9	-63777,4	0,21	0,025
3	Миотубуларин	Снижение	1803	-1065,8	-39425,8	0,23	0,016
4	Фактор коагуляции V	Снижение	439,2	-270,6	-7449,8	0,19	0,032
5	Орнитин декарбоксилазный антизим 2	Снижение	1112,9	-616,7	-28418,7	0,25	0,011
6	RING пальцевый протеин неопрятный гомолог	Снижение	2656,4	-821,9	-39891,8	0,19	0,031
7	Витронектин	Снижение	3092,7	-1860,8	-40674,4	0,16	0,059
8	Центросомный белок 290 кДа	Снижение	2242,6	-830,3	-49443,7	0,30	0,003
9	Цинковый белковый протеин 221	Снижение	2989,8	-1496,5	-49250,8	0,24	0,013
10	Аполипопротеин А-I	Снижение	936,8	-660,6	1007,4	0,19	0,032
11	ADAM-подобный, decysin 1	Снижение	3739,1	-1020,1	-62371,9	0,25	0,010
12	Ядерный белок MDM1	Повышение	1596,3	935,8	38990	0,17	0,048
13	Фактор комплемента APOBEC1	Снижение	3581,2	-384,5	-11137,7	0,13	0,017
14	DNAJ гомолог подсемейства C участник 3	Повышение	2231,2	1747,2	63004,9	0,24	0,013
15	WD повторный белок 64	Повышение	1014,9	768,6	44043,7	0,22	0,019
16	Зависимая от напряжения субъединица кальциевых каналов L-типа бета-4	Снижение	1391,3	-861,5	-22471,4	0,25	0,010
17	Богатые лейцином повторы и домены, подобные иммуноглобулинам, белок 3	Снижение	2531,7	-1032,3	-40311,9	0,19	0,033
18	Протеин-глутамин-гамма-глутамилтрансфераза E	Повышение	394,6	-35,5	32116,8	0,19	0,032
19	Пироглутамилпептидаза 1-подобный белок	Повышение	1657,4	666,3	39792,4	0,17	0,048
20	Тяжелая цепь клатрина 2	Снижение	2605,8	-1031,1	-95362,5	0,36	0,001

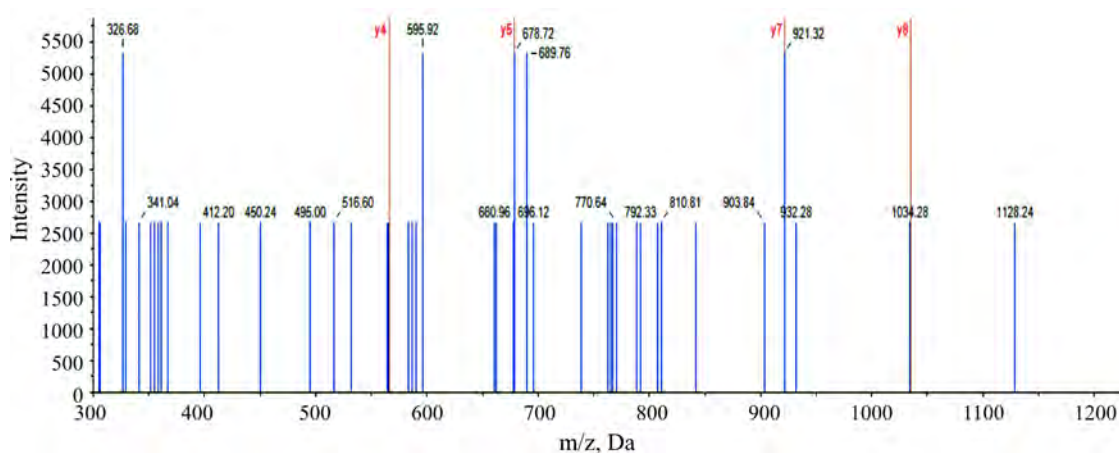


Рис. Спектр пептида SGPGLSGTQK (Комплементарный фактор APOBEC-1) (база данных SwissProt) плазмы крови ребенка

приводит к снижению экспрессии гена A1CF. Это свидетельствует об их модифицирующем влиянии на молекулярные функции и биологические процессы данного белка [17]. Результаты экспериментальных исследований показали, что экспозиция никелем обуславливает повышение уровней триглицеридов и ЛПНП в сыворотке крови, что может негативно сказаться на обмене липидов в целом [18]. Аэрогенная экспозиция меди может привести к увеличению выработки активных форм кислорода и окислительному стрессу. Следствием чего является окислительная модификация ЛПНП, индуцирующая локальный иммунный ответ в стенке кровеносного сосуда с дальнейшим развитием атеросклеротических изменений – одного из факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [19–21].

Выводы. В результате выполненных исследований установлено, что длительная аэрогенная комбинированная экспозиция одновременно оксидами меди и никеля обуславливает в крови экспонированных детей повышенные (относительно показателей у неэкспонированных и референтных уровней) в 1,2–2,4 раза концентрации никеля и меди, обоснованные в качестве

маркеров экспозиции. Результаты натуральных исследований верифицированы повышенным в 1,7–2,9 раза содержанием аналогичных веществ в крови (относительно контроля) при экспериментальном моделировании эквивалентной комбинированной экспозиции на биологической модели (мелкие грызуны). Обоснован протеомный маркер APOBEC1 комплементарный фактор (ген A1CF), тождественный при экспериментальной и натурной экспозиции, доказанно связанный с маркерами экспозиции (одновременно с содержанием никеля и меди в крови). Снижение экспрессии данного белка в условиях сохраняющейся аэрогенной экспозиции оксидами никеля и меди позволяет прогнозировать развитие негативного эффекта в виде модификации липопротеинов низкой плотности с дальнейшей индукцией атеросклеротических изменений сосудов, что является одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Список литературы

1. Омиксные технологии: роль и значение для развития персонализированной медицины / М.А. Пальцев, А.С. Чемезов, Н.С. Линькова, А.О. Дробинцева, В.О. Полякова, Н.Н. Белушкина, И.М. Кветной // Молекулярная медицина. – 2019. – № 4. – С. 3–8. DOI: 10.29296/24999490-2019-04-01
2. Концепция факторов риска для здоровья населения / П.Ф. Кикун, Д.С. Жигаев, Н.С. Шитер, К.М. Сабирова, М.А. Мезенцева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 62. – С. 101–109. DOI: 10.12737/23260
3. Поиск белковых биомаркеров при атеросклерозе с помощью протеомных технологий как перспективное направление науки / Р.А. Жетишева, М.А. Ковалева, И.А. Каменихина, Л.И. Ковалев, В.Г. Наумов // Атеросклероз и дислипидемия. – 2020. – Т. 39, № 2. – С. 12–19. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0002
4. Comparative Toxicogenomics Database (CTD): update 2021 / A.P. Davis, C.J. Grondin, R.J. Johnson, D. Sciaky, J. Wiegiers, T.C. Wiegiers, C.J. Mattingly // Nucleic Acids Research. – 2021. – Vol. 49, № D1. – P. D1138–D1143. DOI: 10.1093/nar/gkaa891
5. Chemical-Induced Phenotypes at CTD Help Inform the Predisease State and Construct Adverse Outcome Pathways / A.P. Davis, T.C. Wiegiers, J. Wiegiers, R.J. Johnson, D. Sciaky, C.J. Grondin, C.J. Mattingly // Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology. – 2018. – Vol. 165, № 1. – P. 145–156. DOI: 10.1093/toxsci/kfy131
6. 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
7. Долгих О.В., Дианова Д.Г., Казакова О.А. Ванадий в среде обитания как фактор риска негативной модификации клеточной гибели: научный обзор // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 156–169. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.18
8. Cunningham R.P., Porat-Shliom N. Liver Zonation – Revisiting Old Questions With New Technologies // Frontiers in physiology. – 2021. – № 12. – P. 732929. DOI: 10.3389/fphys.2021.732929
9. Peroxisome-Deficiency and HIF-2α Signaling Are Negative Regulators of Ketohexokinase Expression / T. Eberhart, M.J. Schönenberger, K.M. Walter, K.N. Charles, P.L. Faust, W.J. Kovacs // Frontiers in cell and developmental biology. – 2020. – № 8 (566). DOI: 10.3389/fcell.2020.00566
10. Peroxidized Linoleic Acid, 13-HPODE, Alters Gene Expression Profile in Intestinal Epithelial Cells / N. Faizo, C.A. Narasimhulu, A. Forsman, S. Yooseph, S. Parthasarathy // Foods (Basel, Switzerland). – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 314. DOI: 10.3390/foods10020314
11. Mysterious inhibitory cell regulator investigated and found likely to be secretogranin II related / J.E. Hart, I.J. Clarke, G.P. Risbridger, B. Ferneyhough, M. Vega-Hernández // Peer J. – 2017. – № 5. – P. e3833. DOI: 10.7717/peerj.3833
12. Chen X.S. Insights into the Structures and Multimeric Status of APOBEC Proteins Involved in Viral Restriction and Other Cellular Functions // Viruses. – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. 497. DOI: 10.3390/v13030497
13. Transcriptome-wide sequencing reveals numerous APOBEC1 mRNA-editing targets in transcript 3' UTRs / B.R. Rosenberg, C.E. Hamilton, M.M. Mwangi, S. Dewell, F.N. Papavasiliou // Nat. Struct. Mol. Biol. – 2011. – Vol. 18, № 2. – P. 230–236. DOI: 10.1038/nsmb.1975
14. Hypermutation induced by APOBEC-1 overexpression can be eliminated / Z. Chen, T.L. Eggerman, A.V. Bocharov, I.N. Baranova, T.G. Vishnyakova, G. Csako, A.P. Patterson // RNA (New York, N.Y.). – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 1040–1052. DOI: 10.1261/rna.1863010
15. Lo C.C., Coschigano K.T. ApoB48 as an Efficient Regulator of Intestinal Lipid Transport // Front. Physiol. – 2020. – Vol. 11. – P. 796. DOI: 10.3389/fphys.2020.00796

16. The RNA-Binding Protein A1CF Regulates Hepatic Fructose and Glycerol Metabolism via Alternative RNA Splicing / K.C. Nikolaou, H. Vatanaslar, C. Meyer, M.W. Schmid, T. Tuschl, M. Stoffel // Cell reports. – 2019. – Т. 2, № 29. – P. 283–300.e8. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.08.100
17. Song M.O., Li J., Freedman J.H. Physiological and toxicological transcriptome changes in HepG2 cells exposed to copper // Physiological genomics. – 2009. – Vol. 38, № 3. – P. 386–401. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00083.2009
18. Экспериментальная оценка токсичности наночастиц оксида никеля двух размеров в субхроническом эксперименте / М.П. Сутункова, Б.А. Кацнельсон, Л.И. Привалова, С.Н. Соловьева, В.Б. Гурвич, И.А. Минигалиева, С.В. Клинова, Т.В. Бушуева [и др.] // ЗНиСО. – 2018. – Т. 309, № 12. – С. 30–35.
19. Investigation on the Association of Copper and Copper-to-Zinc-Ratio in Hair with Acute Coronary Syndrome Occurrence and Its Risk Factors / E.A. Dziedzic, A. Tuzimek, J.S. Gąsior, J. Paleczny, A. Junka, M. Kwaśny, M. Dąbrowski, P. Jankowski // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 19. – P. 4107. DOI: 10.3390/nu14194107
20. Marín-García J. Molecular Determinants of Atherosclerosis // Post-Genomic Cardiology. – 2014. – P. 183–215. DOI: 10.1016/b978-0-12-404599-6.00006-8
21. Сухоруков В.Н., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Атерогенные модификации липопротеинов низкой плотности // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 391–402. DOI: 10.18097/PBMC20166204391

Маркеры аэрогенной комбинированной экспозиции металлоксидными соединениями и трансформированного протеомного профиля плазмы крови у детей / М.А. Землянова, Н.В. Зайцева, Ю.В. Кольдибекова, Е.В. Пескова, Н.И. Булатова, М.С. Степанков // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 137–146. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.13

UDC 57.044; 616.092

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.13.eng



Research article

MARKERS OF COMBINED AEROGENIC EXPOSURE TO METAL OXIDES AND TRANSFORMED PLASMA PROTEOMIC PROFILES IN CHILDREN

**M.A. Zemlyanova^{1,2,3}, N.V. Zaitseva^{1,4}, Yu.V. Koldibekova¹,
E.V. Peskova¹, N.I. Bulatova¹, M.S. Stepankov¹**

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

²Perm State University, 15 Bukireva Str., Perm, 614990, Russian Federation

³Perm National Research Polytechnic University, 29 Komsomolskii Ave., Perm, 614990, Russian Federation

⁴Russian Academy of Sciences, Medical Sciences Division (Preventive Medicine Section), 14 Leninskii Ave., Moscow, 119071, Russian Federation

Changes in homeostatic balance of the body, primarily at the cellular-molecular level, are a relevant research object in fundamental and applied studies. They can be eligible indicators for predicting negative effects under exposure to chemical risk factors.

© Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Koldibekova Yu.V., Peskova E.V., Bulatova N.I., Stepankov M.S., 2023

Marina A. Zemlyanova – Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher with the duties of the Head of the Department of Biochemical and Cytogenetic Methods of Diagnostics; Associate Professor at the Department of Microbiology and Virology (e-mail: zem@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8013-9613>).

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

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

Ekaterina V. Peskova – Junior Researcher at the Laboratory of Biochemical and Nanosensory Diagnostics of the Department for Biochemical and Cytogenetic Methods of Diagnostics (e-mail: peskova@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8050-3059>).

Natalya I. Bulatova – Researcher at the Laboratory of Biochemical and Nanosensory Diagnostics (e-mail: 1179815@mail.ru; tel.: +7 (342) 236-80-18; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3392-9097>).

Mark S. Stepankov – Junior Researcher at the Laboratory of Biochemical and Nanosensor Diagnostics (e-mail: stepankov@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>).

The aim of this study was to substantiate markers of a transformed plasma proteomic profile in children. These markers should have prognostic value and an evidence-based association with combined aerogenic exposure to metal oxides (copper and nickel oxides used as an example). We propose an innovative methodical approach based on plasma proteomic profiling that includes the following: identification of identical proteins and genes encoding their expression; quantification of indicators within the 'identical protein – a chemical concentration in blood' system; prediction of negative effects as per indicators of homeostasis destabilization at the cellular-molecular level under chronic aerogenic exposure to chemicals. The proposed algorithm was tested by comparing changed proteins and peptides identified in plasma proteomic profiles of children exposed simultaneously to nickel and copper oxides in ambient air in actual conditions and small rodents under experimental combined and isolated exposure to the analyzed chemicals in levels equal to real ones.

Long-term aerogenic exposure simultaneously to copper and nickel oxides was established to create elevated nickel and copper levels in blood of exposed children substantiated as markers of exposure. They were up to 2.4 times higher against the same indicators in unexposed children and reference levels as well. The results of field observations were verified by elevated levels of the same chemicals in blood under experimental modeling of an equivalent combined exposure performed on biological models. APOBEC1 complement factor (the A1CF gene) was substantiated as an identical proteomic marker based on plasma proteomic profiling in experimental and field investigations. It has an evidence-based association with markers of exposure (nickel and copper simultaneously identified in blood). Lower expression of this protein under persistent combined aerogenic exposure to nickel and copper oxides makes it possible to predict such a negative effect as modification of low density lipoproteins with further induction of atherosclerotic changes in vessels, the latter being a risk factor of cardiovascular diseases.

Keywords: proteomic markers, markers of exposure, children, biological model, the A1CF gene expression, prediction of negative effects.

References

1. Palcev M.A., Chemezov A.S., Linkova N.S., Drobintseva A.O., Polyakova V.O., Belushkina N.N., Kvetnoy I.M. Omics technology: the role and significance for personalized medicine. *Molekulyarnaya meditsina*, 2019, no. 4, pp. 3–8. DOI: 10.29296/24999490-2019-04-01 (in Russian).
2. Kiku P.F., Gigaev D.S., Shiter N.S., Sabirova K.M., Mezentsseva M.A. The concept of risk factors for the health of the population. *Bulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, 2016, no. 62, pp. 101–109. DOI: 10.12737/23260 (in Russian).
3. Zhetisheva R.A., Kovaleva M.A., Kamenihina I.A., Kovalev L.I., Naumov V.G. The protein biomarkers search in atherosclerosis using proteomic technologies – as a promising area of science. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2020, vol. 39, no. 2, pp. 12–19. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0002 (in Russian).
4. Davis A.P., Grondin C.J., Johnson R.J., Sciaky D., Wieggers J., Wieggers T.C., Mattingly C.J. Comparative Toxicogenomics Database (CTD): update 2021. *Nucleic Acids Research*, 2021, vol. 49, no. D1, pp. D1138–D1143. DOI: 10.1093/nar/gkaa891
5. Davis A.P., Wieggers T.C., Wieggers J., Johnson R.J., Sciaky D., Grondin C.J., Mattingly C.J. Chemical-Induced Phenotypes at CTD Help Inform the Predisease State and Construct Adverse Outcome Pathways. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 2018, vol. 165, no. 1, pp. 145–156. DOI: 10.1093/toxsci/kfy131
6. Zaitseva N.V., Zemlianova M.A., Dolgikh O.V. Genomic, transcriptomic and proteomic technologies as a modern tool for health disorders diagnostics, associated with the impact of environmental factors. *Gigiena i sanitariya*, 2020, vol. 99, no. 1, pp. 6–12. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-1-6-12 (in Russian).
7. Dolgikh O.V., Dianova D.G., Kazakova O.A. Vanadium in the environment as a risk factor causing negative modification of cell death (scientific review). *Health Risk Analysis*, 2020, no. 4, pp. 156–169. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.18.eng
8. Cunningham R.P., Porat-Shliom N. Liver Zonation – Revisiting Old Questions With New Technologies. *Frontiers in physiology*, 2021, no. 12, pp. 732929. DOI: 10.3389/fphys.2021.732929
9. Eberhart T., Schönerberger M.J., Walter K.M., Charles K.N., Faust P.L., Kovacs W.J. Peroxisome-Deficiency and HIF-2 α Signaling Are Negative Regulators of Ketohexokinase Expression. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2020, vol. 566, no. 8. DOI: 10.3389/fcell.2020.00566
10. Faizo N., Narasimhulu C.A., Forsman A., Yooseph S., Parthasarathy S. Peroxidized Linoleic Acid, 13-HPODE, Alters Gene Expression Profile in Intestinal Epithelial Cells. *Foods (Basel, Switzerland)*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 314. DOI: 10.3390/foods10020314
11. Hart J.E., Clarke I.J., Risbridger G.P., Ferneyhough B., Vega-Hernández M. Mysterious inhibitory cell regulator investigated and found likely to be secretogranin II related. *Peer J.*, 2017, no. 5, pp. e3833. DOI: 10.7717/peerj.3833
12. Chen X.S. Insights into the Structures and Multimeric Status of APOBEC Proteins Involved in Viral Restriction and Other Cellular Functions. *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 3, pp. 497. DOI: 10.3390/v13030497
13. Rosenberg B.R., Hamilton C.E., Mwangi M.M., Dewell S., Papavasiliou F.N. Transcriptome-wide sequencing reveals numerous APOBEC1 mRNA-editing targets in transcript 3' UTRs. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2011, vol. 18, no. 2, pp. 230–236. DOI: 10.1038/nsmb.1975
14. Chen Z., Eggerman T.L., Bocharov A.V., Baranova I.N., Vishnyakova T.G., Csako G., Patterson A.P. Hypermutation induced by APOBEC-1 overexpression can be eliminated. *RNA (New York, N.Y.)*, 2010, vol. 16, no. 5, pp. 1040–1052. DOI: 10.1261/rna.1863010
15. Lo C.C., Coschigano K.T. ApoB48 as an Efficient Regulator of Intestinal Lipid Transport. *Front. Physiol.*, 2020, vol. 11, pp. 796. DOI: 10.3389/fphys.2020.00796

16. Nikolaou K.C., Vatandaslar H., Meyer C., Schmid M.W., Tuschl T., Stoffel M. The RNA-Binding Protein A1CF Regulates Hepatic Fructose and Glycerol Metabolism via Alternative RNA Splicing. *Cell reports*, 2019, vol. 29, no. 2, pp. 283–300.e8. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.08.100
17. Song M.O., Li J., Freedman J.H. Physiological and toxicological transcriptome changes in HepG2 cells exposed to copper. *Physiological genomics*, 2009, vol. 38, no. 3, pp. 386–401. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00083.2009
18. Sutunkova M.P., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Solovjeva S.N., Gurvich V.B., Minigalieva I.A., Klinova S.V., Bushueva T.V. [et al.]. Experimental assessment of the nanoparticles toxicity of nickel oxide in two sizes in the subchronic experiment. *ZNiSO*, 2018, vol. 309, no. 12, pp. 30–35 (in Russian).
19. Dziedzic E.A., Tuzimek A., Gąsior J.S., Paleczny J., Junka A., Kwaśny M., Dąbrowski M., Jankowski P. Investigation on the Association of Copper and Copper-to-Zinc-Ratio in Hair with Acute Coronary Syndrome Occurrence and Its Risk Factors. *Nutrients*, 2022, vol. 14, no. 19, pp. 4107. DOI: 10.3390/nu14194107
20. Marín-García J. Molecular Determinants of Atherosclerosis. *Post-Genomic Cardiology*, 2014, pp. 183–215. DOI: 10.1016/b978-0-12-404599-6.00006-8
21. Sukhorukov V.N., Karagodin V.P., Orekhov A.N. Atherogenic modification of low-density lipoproteins. *Biomeditsinskaya khimiya*, 2016, vol. 62, no. 4, pp. 391–402. DOI: 10.18097/PBMC20166204391 (in Russian).

Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Koldibekova Yu.V., Peskova E.V., Bulatova N.I., Stepankov M.S. Markers of combined aerogenic exposure to metal oxides and transformed plasma proteomic profiles in children. Health Risk Analysis, 2023, no. 1, pp. 137–146. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.13.eng

Получена: 17.12.2022

Одобрена: 14.02.2023

Принята к публикации: 21.03.2023

УДК 613.6.02

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.14

Читать
онлайн

Научная статья

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА СЕЛЕНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)

**Ю.В. Рябова, М.П. Сутункова, А.И. Чемезов, И.А. Минигалиева, Т.В. Бушуева,
И.Г. Шеломенцев, С.В. Клинова, Р.Р. Сахаутдинова**

Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий, Россия, 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30

Предприятия медеплавильной промышленности являются источниками поступления в окружающую среду аз-розоля сложного состава, включающего в том числе селеносодержащие наночастицы. Адекватная оценка опасности последних затруднена ввиду недостаточности данных, полученных в сравнительно небольшом числе эксперимен-тальных исследований с несколько противоречивыми результатами.

Таким образом, цель исследования состояла в уточнении токсических эффектов селеносодержащих наноча-стиц с особым вниманием к состоянию печени, являющейся жизненно важным органом и органом-мишенью для воздействия селена в солевой форме.

В субхроническом эксперименте на белых аутбредных крысах-самцах изучено токсическое действие водной суспензии наночастиц оксида селена, полученной методом лазерной абляции из пластинок селена 99%-ной чистоты, на состояние печени. Методом электронной микроскопии оценены ультраструктурные изменения, проведена цито-логическая и гистологическая оценка печени, выполнены биохимический анализ и метаболомный скрининг крови.

У экспонированных животных обнаружены признаки повреждения печени и угнетения ее секреторных функ-ций на разных уровнях, от молекулярного до организменного, а именно: снижение числа нормальных и нормально-везикулярных митохондрий в клетках печени на 7,78 %, $p < 0,05$, по данным электронной микроскопии; снижение уровня гликолевой кислоты в сыворотке крови по данным метаболомного скрининга, $p < 0,001$; повышение уровня аланинаминотрансферазы в сыворотке крови на 30 %, $p < 0,05$; рост числа безъядерных гепатоцитов в 3,1 раза, $p < 0,05$, при гистологической оценке препаратов печени; рост числа дегенеративно-измененных гепатоцитов в 2,2 раза, $p < 0,05$, при оценке мазков-отпечатков печени.

Полученные экспериментальные данные могут быть использованы для оценки потенциальной опасности се-леносодержащих наночастиц в рамках социально-гигиенического мониторинга и медико-биологического прогнози-рования ущерба, причиняемого здоровью под воздействием таких наночастиц. Изменение содержания лизофосфати-дилинозитолов может служить отправной точкой для поиска предикторов ранней диагностики нарушений, опо-средованных воздействием изученных наночастиц.

Ключевые слова: токсичность, оценка опасности, наночастицы, селен, печень, механизмы действия, *in vivo*, эксперимент.

© Рябова Ю.В., Сутункова М.П., Чемезов А.И., Минигалиева И.А., Бушуева Т.В., Шеломенцев И.Г., Клинова С.В., Сахаутдинова Р.Р., 2023

Рябова Юлия Владимировна – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики (e-mail: ryabovaiuvl@gmail.com; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>).

Сутункова Марина Петровна – доктор медицинских наук, директор (e-mail: sutunkova@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>).

Чемезов Алексей Игоревич – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии (e-mail: chemezov@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6167-7347>).

Минигалиева Ильзира Амировна – доктор биологических наук, заведующий отделом токсикологии и биопро-филактики (e-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>).

Бушуева Татьяна Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующий научно-производственным отделом «Ла-бораторно-диагностические технологии» (e-mail: bushueva@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5872-2001>).

Шеломенцев Иван Глебович – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии (e-mail: shelomencev@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8795-8777>).

Клинова Светлана Владиславовна – научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики (e-mail: klinova.svetlana@gmail.com; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0927-4062>).

Сахаутдинова Рената Рашидовна – кандидат медицинских наук, заведующий диагностическим лабораторным от-делением научно-производственного отдела «Лабораторно-диагностические технологии» (e-mail: sahautdinova@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-9259>).

Предприятия медеплавильной промышленности являются источниками поступления в окружающую среду аэрозоля сложного состава, включающего в том числе селенсодержащие наночастицы (НЧ). Они выделяются в воздух рабочей зоны при огневом и электролитическом рафинировании медных шламов. Такому воздействию подвергаются работники в медеплавильном, электролизном, химико-металлургических цехах.

Адекватная оценка опасности селенсодержащих НЧ затруднена ввиду недостаточности данных, полученных в сравнительно небольшом числе экспериментальных исследований. Поскольку токсическое действие наночастиц определяется не только их физическими свойствами, но и специфическими характеристиками НЧ-образующего химического элемента [1], очевидна необходимость рассматривать сведения о биологической активности селена, не ограничиваясь его наноразмерной формой.

Хорошо известны отрицательные эффекты селена. В силу своей биологической близости к сере он способен замещать ее в соединениях [2, 3]. Известны его прооксидантные свойства [4]. Селеноводород, один из метаболитов селена, способен к инактивации металлосодержащих ферментов, в первую очередь оксидаз [5]. Отмечено негативное влияние на углеводный обмен и возможная роль селена в развитии сахарного диабета 2-го типа [6], участие в развитии когнитивных нарушений [7, 8]. Селен обладает поллитропным действием, но органом-мишенью для него является печень [9, 10].

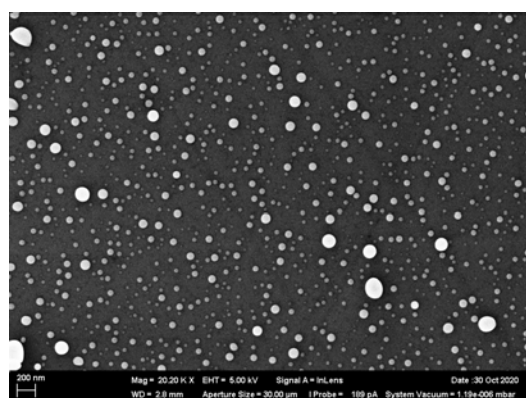
Описаны отрицательные эффекты селенсодержащих НЧ [11], но лишь в немногочисленных экспериментах, исследованиях *in vivo* учитывают состояние печени, и иногда результаты представляются противоречивыми. Так, описывают неоднозначное изменение активности «печеночных» ферментов в сыворотке крови: активность аланинаминотрансферазы повышалась [12–14] и снижалась [15, 16]; аспаратаминотрансферазы – повышалась [17], снижалась

[16] либо оставалась без изменений [12, 15]. Отмечается однозначное повышение активности щелочной фосфатазы [15, 17] в сыворотке крови после воздействия селенсодержащих НЧ. При гистологической оценке печени заметных дистрофических изменений не наблюдалось, хотя отмечено, что высокие дозы селенсодержащих НЧ (5 [15] и 8 [17] мг Se/kg массы тела) приводят к разрушению гепатоцитов [15, 17]. Кроме того, накопление в организме селенсодержащих НЧ отмечалось до значительного увеличения уровня селена в печени [15, 16, 18, 19]. Отметим, что при более высокой концентрации как элементный селен, так и селенсодержащие НЧ обладают прооксидантными свойствами, приводящими к продукции активных форм кислорода [20], что может быть усилено эффектом биоаккумуляции в печени [11].

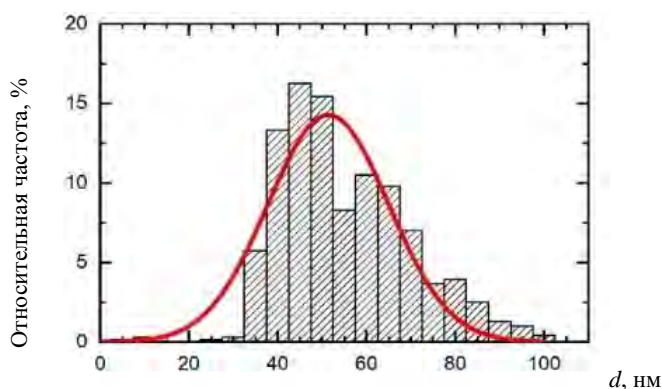
Цель исследования – уточнение токсических эффектов селенсодержащих наночастиц (на примере наночастиц оксида селена) с особым вниманием к состоянию печени.

Материалы и методы. Исследования по оценке токсического действия селенсодержащих наночастиц (НЧ) были выполнены на примере наночастиц оксида селена (НЧ SeO). Суспензия НЧ SeO была получена в Центре коллективного пользования «Современные нанотехнологии» Уральского федерального университета с помощью лазерной абляции тонких листовых мишеней из селена 99,99%-ной чистоты под слоем стерильной деионизированной воды. Форма и размер частиц были охарактеризованы с использованием сканирующей электронной микроскопии и графика распределения частиц по диаметру. Средний диаметр использованных наночастиц оксида селена составил 51 ± 14 нм (рис. 1).

Стабильность суспензий характеризовалась величиной дзета-потенциала и была высокой (дзета-потенциал вплоть до 42 mV), что позволило путем частичного испарения воды при 50 °C повысить концентрацию суспензии до 0,25 мг/мл без изменения размера и химической идентичности НЧ.



а



б

Рис. 1. СЭМ-изображение наночастиц SeO в суспензии, приготовленной для экспериментов: а – сканирующая электронная микроскопия с увеличением $\times 20200$; б – график распределения частиц по диаметру

Оценка действия НЧ SeO была проведена на аутбредных белых крысах-самцах в возрасте около четырех месяцев на начало эксперимента, по 12 животных в каждой группе. Начальная масса тела животных составляла 200–270 г, диапазон колебания массы животных не превышал $\pm 20\%$ от средней массы. Субхроническая интоксикация моделировалась путем повторных внутрибрюшинных инъекций три раза в неделю в течение шести недель (всего 18 введений). Выбор доз был проведен на основании результатов ранее проведенных экспериментальных исследований. Вводились растворы стабильной суспензии НЧ объемом 1 мл в разовой дозе 0,2 мг/кг и 1 мл деионизированной воды (группа «НЧ SeO 0,1»); объемом 2 мл суспензии НЧ в разовой дозе 1 мг/кг (группа «НЧ SeO 0,5»); объемом 2 мл суспензии НЧ в разовой дозе 2 мг/кг (группа «НЧ SeO 1»); 2 мл деионизированной воды («Контроль»). Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с общепринятыми требованиями. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП, номер протокола № 2 от 20.04.2021 г.

По окончании экспозиции проводили биохимический анализ сыворотки крови на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием соответствующих диагностических наборов. В качестве показателей состояния биоэнергетического обмена использовали определение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) лимфоцитов крови [21].

Метаболомный скрининг проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС). Хроматографическое разделение осуществляли на жидкостном хроматографе с колонкой C18 в режиме градиентного элюирования, детектирование осуществляли квадруполь-времяпролетным масс-спектрометром. Для каждой экспериментальной группы был получен набор пар значений « m/z – интенсивность сигнала», соответствующих индивидуальным веществам-метаболитам крови. Для каждого вещества в экспериментальной группе было установлено среднее либо медианное (в случае ненормального распределения) значение сигнала. Полученные данные для каждой группы сравнивались для установления статистически значимых отличий, в конечный результат брали значения, более чем в 2 раза изменившие интенсивность при сравнении «до» – «после» эксперимента. Для выделенных значений « m/z » проводили аннотацию по точной массе и спектрам фрагментации, полученным посредством повторного анализа на масс-спектрометре в tandemном режиме с разными уровнями энергии. Анализ полученных спектров осуществляли с использованием общедоступных баз данных (HMDB, MoNA, METLIN, MassBank EU), а также *in silico* инструментов фрагментации (MetFrag, CFM-ID, MS-FINDER).

Ультраструктура клеток оценивалась с использованием электронного микроскопа Hitachi

REGULUS SU8220 в режиме STEM. Классификация митохондрий проводилась в соответствии с Mei G. Sun на основании топологии их внутренней мембраны (однородность и плотность матрикса, количество крист) [22]. При расчетах к нормальным относили митохондрии типа А (нормальные) и В (нормально-везикулярные), в то время как типы С (везикулярные), D (везикулярно-вздутые), Е (вздутые) считали патологически-измененными.

Для цитологического анализа тканевых отпечатков с поперечных срезов печени, почек, селезенки и брыжеечных лимфатических узлов делались мазки-отпечатки, высушивались при комнатной температуре и окрашивались по Лейшману. Клеточный состав и признаки повреждения клетки оценивали в световом бинокулярном микроскопе Carl Zeiss Primo Star с системой визуализации видеочамерой USCMOS при увеличении $\times 100$ и $\times 1000$.

Изучены гистологические изменения в печени крыс контрольной группы и после воздействия НЧ. Количественная оценка числа безъядерных гепатоцитов и купферовских клеток проведена морфометрически с использованием сетки Автандилова.

Статистическая значимость межгрупповых различий средних значений показателей токсического действия оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента с поправкой на множественные сравнения. Различия считались статистически значимыми при уровне случайности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных в рамках метаболомного исследования крови данных с использованием метода главных компонент показал наличие кластеризации проб при анализе «до» – «после» воздействия в опытных группах, что свидетельствует о наличии в составе крови экспериментальных животных существенных изменений (рис. 2). Пробы от животных контрольной группы образовали один кластер, за исключением единственного животного, по-видимому, имевшего некоторые отклонения в составе крови.

Только часть из выбранных веществ имела достаточную интенсивность аналитического сигнала для получения информативных фрагментных спектров, поэтому аннотацию удалось осуществить не для всех метаболитов в группах. Те, что удалось идентифицировать, принадлежали к классам липидов и фосфолипидов (табл. 1).

Ацилкарнитины и их производные (деканойлкарнитин, гидроксидеаноилкарнитин, гидроксигексадеканойлкарнитин, тетрадекадиеноилкарнитин, см. табл. 1, № 3–6) повышают содержание во всех опытных группах.

Эти метаболиты, с одной стороны, переносят жирные кислоты через карнитиновый челнок во внутренних мембранах митохондрий для дальнейшего бета-окисления, с другой – транспортируют излишки продуктов данного процесса из митохондрий и далее во внеклеточное пространство, поскольку избыток окси-ацил КоА производных нарушает функции митохондрий вплоть до инициации апоптоза [23–25].

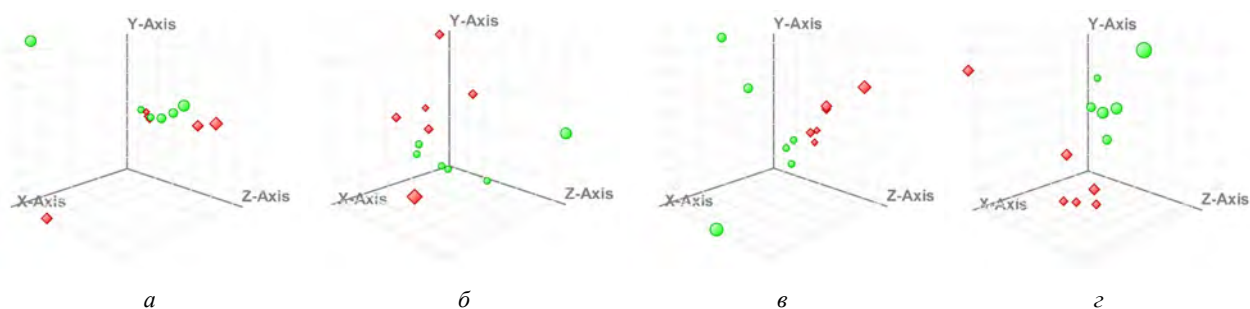


Рис. 2. Результаты анализа данных ВЭЖХ-МС спектров проб крови методом главных компонент (● – до, ◆ – после воздействия): а – контрольная группа, б – группа «НЧ SeO 0,1», в – группа «НЧ SeO 0,5», г – группа «НЧ SeO 1»

Т а б л и ц а 1

Результаты метаболомного скрининга крови крыс, подвергшихся субхроническому воздействию наночастиц оксида селена

№ п/п	Вещество	Группы и изменение содержания метаболитов «до» – «после»					
		НЧ SeO 0,1	p	НЧ SeO 0,5	p	НЧ SeO 1	p
1	Желчная кислота	-	-	↓	0,029	-	-
2	Гликохолевая кислота	-	-	↓	< 0,001	-	-
3	Деканоилкарнитин	-	-	↓	0,008	-	-
4	Гидроксидеаноилкарнитин	-	-	↓	< 0,001	↓	0,006
5	Гидроксигексадеканоилкарнитин	↓	0,041	↓	0,005	↓	0,048
6	Тетрадеканоилкарнитин	-	-	↑	< 0,001	↑	0,007
7	Тетракозагексаеновая кислота	-	-	↓	0,043	-	-
8	Метиларахидонат	-	-	↑	0,003	↑	0,001
9	Метил гексадеканоная кислота	-	-	↑	0,004	↑	< 0,001
10	Метиллинолеат	↑	< 0,001	↑	< 0,001	↑	< 0,001
11	Метил-[10]-джинджерол	↑	0,004	↑	0,002	-	-
12	13'-Гидрокси-альфа-токоферол	↑	0,026	-	-	↑	0,020
13	Фосфорилхолин	↑	0,008	-	-	↑	0,006
14	PC (16: 1/2: 0)	-	-	-	-	↓	0,029
15	PC (3: 0/2: 0)	-	-	↑	< 0,001	-	-
16	LPC (9: 0)	↓	0,008	-	-	-	-
17	LPC (18: 2)	↑	0,008	-	-	-	-
18	LPC (18: 3)	-	-	↑	0,008	-	-
19	LPC (20: 4)	↑	0,007	↑	0,046	-	-
20	LPC (28: 6)	-	-	↓	0,006	-	-
21	2- (9-Оксононоаноил) -глицеро-3-фосфохолин	-	-	-	-	↓	0,006
22	LPE (18: 2)	-	-	↑	0,045	-	-
23	PS (3: 0/2: 0)	-	-	↑	0,046	-	-
24	LPI (18: 0)	-	-	-	-	↑	0,040
25	LPI (20: 4)	↑	< 0,001	-	-	-	-

Примечание: PC – фосфатидилхолин, LPC – лизофосфатидилхолин, LPE – лизофосфатидилэтанолламин, PS – фосфатидилсерин, LPI – лизофосфатидилинозитол. Первая цифра в скобках обозначает длину углеродной цепи фрагмента жирной кислоты в соединении, вторая – количество двойных связей в нем. Символом «↑» обозначается повышение интенсивности аналитического сигнала массы метаболита при сравнении «до» – «после» эксперимента, символом «↓» – снижение, «-» – для данного вещества не выявлено значимого изменения содержания в данной группе.

Вариации в содержании указанных веществ свидетельствуют об изменениях в процессе бета-окисления жирных кислот, происходящего в митохондриях, что было показано ранее для воздействия солевых форм селена [26] и впервые показано нами для его воздействия в форме НЧ.

Предполагаемое повреждение митохондрий, опосредованное нарушением их функции, было подтверждено методом электронной микроскопии. При ультраструктурном исследовании отмечено снижение

процентного соотношения нормальных митохондрий (типа А и В по Mei G. Sun [22], $87,44 \pm 1,14$ % в группе «НЧ SeO 1» против $94,82 \pm 0,95$ % в группе «Контроль», $p < 0,05$) в тканях печени.

Патологические изменения в митохондриях, «энергетических станциях» клетки, обнаруженные методом метаболомного анализа и визуализированные с помощью метода электронной микроскопии, привели к снижению их энергетического потенциала. О последнем косвенно судили по стати-

стически значимому, монотонному и дозозависимому снижению активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови под воздействием НЧ SeO (517,50 ± 2,58 гранул формазана в 50 лимфоцитах в группе «НЧ SeO 0,1» против 575,78 ± 6,10 гранул формазана в 50 лимфоцитах в группе «Контроль», 495,14 ± 6,91 гранул формазана в 50 лимфоцитах в группе «НЧ SeO 0,5» и 484,00 ± 7,14 гранул формазана в 50 лимфоцитах в группе «НЧ SeO 1» против групп «Контроль», «НЧ SeO 0,1», $p < 0,05$). Снижение активности СДГ, вероятно, связано с известной из литературы способностью селена замещать серу в соединениях [3].

Высокая способность НЧ транспортироваться по кровяному руслу и проникать внутрь клеток различных органов [27] в сочетании с фундаментальной ролью сукцинатдегидрогеназы в цепи переноса электронов митохондрий обуславливает изменение функций жизненно важных органов и систем. В первую очередь страдает печень, что логично вытекает из ее барьерной функции. Кроме того, токсическое действие наночастиц зависит от их химической природы [1], а печень является основным органом-депо [10] и органом-мишенью для токсического действия селена [9].

Морфофункциональные изменения печени выявлены по результатам цитологического исследования мазков-отпечатков печени и гистоморфологической оценки ткани печени, а также биохимического исследования сыворотки крови и метаболомного анализа.

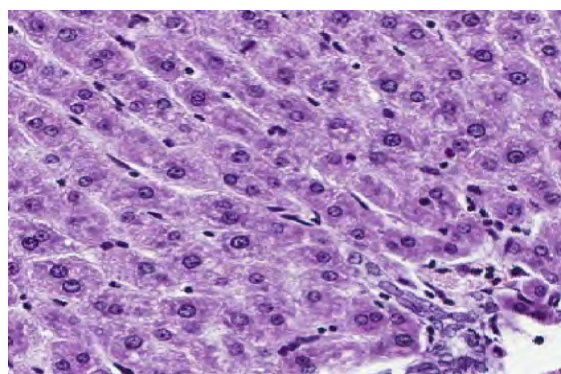
При цитологическом исследовании мазков-отпечатков печени увеличилось соотношение дегенеративно-измененных гепатоцитов (16,33 ± 0,92 –

доля дегенеративно-измененных гепатоцитов, % в группе «НЧ SeO 0,5» и 17,33 ± 0,99 – % в группе «НЧ SeO 1», против 6,33 ± 0,49 – доля клеток, % в группе «Контроль» и 6,83 ± 0,79 – % в группе «НЧ SeO 0,1»).

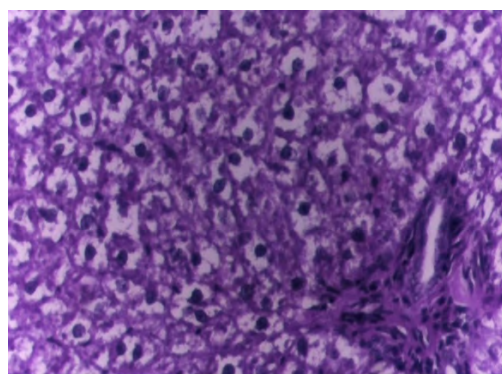
При гистоморфологической оценке резко увеличено число безъядерных гепатоцитов (27,60 ± 1,46 клеток в группе «НЧ SeO 1» против 8,90 ± 0,56 клеток в контроле, $p < 0,05$) и купферовских клеток (20,50 ± 0,71 клеток в группе «НЧ SeO 1» против 11,50 ± 0,58 клеток в контроле, $p < 0,05$). Строение печени крыс группы «Контроль» соответствует гистологической норме: гепатоциты формируют печеночные балки, портальные тракты интактны; в печени крыс группы «НЧ SeO 1» наблюдаются выраженные дистрофические изменения в гепатоцитах, наличие безъядерных гепатоцитов (рис. 3).

Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови статистически значимо, в сравнении с контролем, увеличилась в группе «НЧ SeO 0,1». Во всех группах, экспонированных наночастицами селена, дозозависимо снизилась концентрация щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови, но только в группе «НЧ SeO 1» – статистически достоверно по сравнению с контролем (табл. 2).

В совокупности с тенденцией к повышению активности АЛТ, снижению ЩФ (табл. 2) и дегенеративными изменениями гепатоцитов (рис. 3) уменьшение содержания желчной и гликохолевой кислот (см. табл. 1, № 1, 2) в группе, экспонированной к НЧ SeO, может указывать на повреждение и нарушение секреторных функций печени под действием НЧ SeO [26, 28]. С последним согласуется



а



б

Рис. 3. Печень крысы (окр. гематоксилин – эозин, ув. ×100): а – группы «Контроль»; б – группы «НЧ SeO 1»

Таблица 2

Показатели состояния печени крыс, подвергшихся субхроническому воздействию наночастиц оксида селена

Показатель	Контроль	НЧ SeO 0,01	НЧ SeO 0,5	НЧ SeO 1
АЛТ в сыворотке крови, Е/л	42,96 ± 2,55	56,64 ± 3,47 *	56,44 ± 4,95	46,58 ± 3,76
ЩФ в сыворотке крови, Е/л	199,28 ± 9,45	189,87 ± 15,45	175,05 ± 10,08	127,76 ± 12,37 *♦♦

Примечание: * – статистически значимое отличие от контрольной группы; ♦ – от групп «НЧ SeO 0,1»; ♦♦ – от группы «НЧ SeO 0,5» ($p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента).

снижение интенсивности аналитического сигнала лизофосфатидилхолинов LPC (9:0) и LPC (28:6) (см. табл. 1, № 16, 20), включающих в состав короткие и очень длинные жирные кислоты, поскольку данные вещества синтезируются преимущественно в печени и участвуют в транспорте жирных кислот и являются прекурсорами мембранных фосфолипидов [29]. С другой стороны, повышение содержания лизофосфатидилхолинов LPC (18:2), LPC (18:3) и LPC (20:4) (см. табл. 1, № 17–19) может говорить об интенсификации воспалительных процессов в организме животных [30]. Как переносчики линолевой, линоленовой и арахидоновой кислот упомянутые вещества выступают в качестве прекурсоров эйкозаноидов – медиаторов воспаления – и могут синтезироваться непосредственно из мембранных фосфолипидов под действием фосфолипазы А [31].

В пользу угнетения секреторных функций печени свидетельствует и накопление в крови эфиров жирных кислот, расщепляемых печеночными фосфолипазами в составе липопротеидов очень низкой плотности, с одновременным уменьшением содержания тетракозагексаеновой кислоты, что может происходить при замещении серы селеном в белках-липазах с соответствующим снижением их активности [3].

В дополнение к изложенному известно, что лизофосфатидилэтаноламины способны подавлять синтез фосфолипаз в печени по неуточненному пока механизму [32]. Повышение содержания LPE (18: 2) в группе «НЧ SeO 0,5» хорошо согласуется с наибольшим количеством эфиров жирных кислот, присутствующих в крови животных данной группы.

Статистически значимое увеличение содержания лизофосфатидилинозитолов, по большей части синтезируемых в печени (80 % от общего пула) [33], было обнаружено в группах «НЧ SeO 0,1» и «НЧ SeO 1» (табл. 1, № 24, 25). В «НЧ SeO 0,5» такового не выявлено, вероятно, по причине наибольшего угнетения функций печени в данной группе, описанного выше в связи с изменениями содержания желчной кислоты и эфиров жирных кислот. Лизофосфатидилинозитолы выступают как прекурсоры для синтеза фосфатидилинозитолди- и трифосфатов – модификаторов клеточной мембраны, изменяющих ее текучесть и таким образом способствующих изменению активности мембранных каналов [34]. Также известно, что процессы спайки и расщепления фосфолипидных мембран связаны с обогащением последних производными LPI [35].

С другой стороны, данные вещества являются лигандами для GPR55 [36] – рецептора, сопряженного с G-белком, опосредующим внутриклеточные сигнальные каскады и стимулирующим: экзцитоз – секрецию инсулина, нейромедиаторов; выработку про- и противовоспалительных интерлейкинов, фосфолипаз – синтез про- и противовоспалительных эйкозаноидов; пролиферацию, миграцию клеток; на

опухолевых тканях была показана стимуляция ангиогенеза при искусственном привнесении LPI [35, 37–39].

Изменения содержания лизофосфатидилинозитолов в работах по изучению метаболомного отклика организма на действие соединений селена, в том числе в солевой форме, ранее выявлено не было.

Выводы. Барьерная функция печени и то, что она является основным органом-депо и органом-мишенью для токсического действия селена, определяют каскад нарушений на всех уровнях. На организменном уровне зафиксированы изменения в содержании аланинаминотрансферазы в сыворотке крови на 30 % и щелочной фосфатазы в сыворотке крови на 57 %, $p < 0,05$. На клеточном и тканевом уровнях обнаружено увеличение числа дегенеративно-измененных гепатоцитов в 2,2 раза, $p < 0,05$, на субклеточном – снижение соотношения нормальных митохондрий (типа А и В по Mei G. Sun) на 7,78 %, $p < 0,05$, в печени экспонированных животных. Впервые после воздействия НЧ SeO показаны на молекулярном уровне изменения в процессе бета-окисления жирных кислот, происходящего в митохондриях под влиянием селеносодержащих наночастиц (о которых судили по изменению в содержании ацилкарнитинов и их производных в крови крыс), и отмечено снижение энергетического потенциала клеток на организменном уровне, о котором косвенно судили по снижению активности сукцинатдегидрогеназы, на 16 %, $p < 0,05$. Кроме того, в пользу повреждения печени и угнетения ее секреторных функций свидетельствуют накопление в крови эфиров жирных кислот, повышенное содержание лизофосфатидилэтаноламинов, уменьшение содержания желчной и гликохолевой кислот.

Полученные экспериментальные данные могут быть использованы для оценки потенциальной опасности селеносодержащих наночастиц как фактора химического риска производственной и окружающей среды для нужд социально-гигиенического мониторинга и медико-биологического прогнозирования ущерба, причиняемого здоровью под воздействием таких НЧ. При такой оценке необходимо учитывать продемонстрированную возможность селеносодержащих наночастиц оказывать влияние на метаболомный профиль и субхроническое токсическое действие на организм теплокровных животных.

Изменение содержания лизофосфатидилинозитолов, впервые продемонстрированное нами в ответ на воздействие селена, может служить отправной точкой для поиска предикторов ранней диагностики нарушений, опосредованных воздействием изученных НЧ.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Experimental research into metallic and metal oxide nanoparticle toxicity in vivo / B.A. Katsnelson, L.I. Privalova, M.P. Sutunkova, I.A. Minigalieva, V.B. Gurvich, V.Ya. Shur, E.V. Shishkina, O.H. Makeyev [et al.] // *Bioactivity of Engineered Nanoparticles*. – 2017. – Chapter 11. – P. 259–319.
2. Maroney M.J., Hondal R.J. Selenium versus sulfur: Reversibility of chemical reactions and resistance to permanent oxidation in proteins and nucleic acids // *Free Radic. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 127. – P. 228–237. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.035
3. Use of an antiarrhythmic drug against acute selenium toxicity / Y.U. Mercan, Y. Başbuğan, A. Uyar, A.U. Kömüroğlu, Ö.F. Keleş // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2020. – Vol. 59. – P. 126471. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126471
4. Redox-active selenium compounds – from toxicity and cell death to cancer treatment / S. Misra, M. Boylan, A. Selvam, J.E. Spallholz, M. Björnstedt // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 3536–3556. DOI: 10.3390/nu7053536
5. Полуобояринов П.А., Елистратов Д.Г., Швеи В.И. Метаболизм и механизм токсичности селеносодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена // *Тонкие химические технологии*. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 5–24. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24
6. Steinbrenner H., Duntas L.H., Rayman M.P. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities // *Redox Biol.* – 2022. – Vol. 50. – P. 102236. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102236
7. Selenium neurotoxicity in humans: Bridging laboratory and epidemiologic studies / M. Vinceti, J. Mandrioli, P. Borella, B. Michalke, A. Tsatsakis, Y. Finkelstein // *Toxicol. Lett.* – 2014. – Vol. 230, № 2. – P. 295–303. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.11.016
8. A selenium species in cerebrospinal fluid predicts conversion to Alzheimer's dementia in persons with mild cognitive impairment / M. Vinceti, A. Chiari, M. Eichmüller, K.J. Rothman, T. Filippini, C. Malagoli, J. Weuve, M. Tondelli [et al.] // *Alzheimers Res. Ther.* – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 100. DOI: 10.1186/s13195-017-0323-1
9. Long-term selenium exposure / C.J. Diskin, C.L. Tomasso, J.C. Alper, M.L. Glase, S.E. Fliegel // *Arch. Intern. Med.* – 1979. – Vol. 139, № 7. – P. 824–826.
10. The Functions of Selenium and Selenoproteins Relating to the Liver Diseases / N. Shang, X. Wang, Q. Shu, H. Wang, L. Zhao // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2019. – Vol. 19, № 4. – P. 1875–1888. DOI: 10.1166/jnn.2019.16287
11. Toxicological effects of nanoselenium in animals / I. Bano, S. Skalickova, S. Arbab, L. Urbankova, P. Horky // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 72. DOI: 10.1186/s40104-022-00722-2
12. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice / J. Zhang, H. Wang, X. Yan, L. Zhang // *Life Sci.* – 2005. – Vol. 76, № 10. – P. 1099–1109. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.08.015
13. Wang H., Zhang J., Yu H. Elemental selenium at nano size possesses lower toxicity without compromising the fundamental effect on selenoenzymes: comparison with selenomethionine in mice // *Free Radic. Biol. Med.* – 2007. – Vol. 42, № 10. – P. 1524–1533. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.013
14. Zhang J., Wang X., Xu T. Elemental Selenium at Nano Size (Nano-Se) as a Potential Chemopreventive Agent with Reduced Risk of Selenium Toxicity: Comparison with Se-Methylselenocysteine in Mice // *Toxicol. Sci.* – 2008. – Vol. 101, № 1. – P. 22–31. DOI: 10.1093/toxsci/kfm221
15. Effects of Sub-Lethal Doses of Selenium Nanoparticles on the Health Status of Rats / L. Urbankova, S. Skalickova, M. Pribilova, A. Ridoskova, P. Pelcova, J. Skladanka, P. Horky // *Toxics*. – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 28. DOI: 10.3390/toxics9020028
16. Systematic acute and subchronic toxicity evaluation of polysaccharide-protein complex-functionalized selenium nanoparticles with anticancer potency / Z. Zhang, Y. Du, T. Liu, K.H. Wong, T. Chen // *Biomater. Sci.* – 2019. – Vol. 7, № 12. – P. 5112–5123. DOI: 10.1039/c9bm01104h
17. Toxicity of selenium nanoparticles in male Sprague-Dawley rats at supranutritional and nonlethal levels / Y. He, S. Chen, Z. Liu, C. Cheng, H. Li, M. Wang // *Life Sci.* – 2014. – Vol. 115, № 1–2. – P. 44–51. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.08.023
18. Absorption, distribution, metabolism and excretion of selenium following oral administration of elemental selenium nanoparticles or selenite in rats / K. Loeschner, N. Hadrup, M. Hansen, S.A. Pereira, B. Gammelgaard, L.H. Møller, A. Mortensen, H.R. Lam, E.H. Larsen // *Metallomics*. – 2014. – Vol. 6, № 2. – P. 330–337. DOI: 10.1039/c3mt00309d
19. Synthesis and comparative assessment of antiradical activity, toxicity, and biodistribution of κ -carrageenan-capped selenium nanoparticles of different size: in vivo and in vitro study / M. Lesnichaya, R. Shendrik, E. Titov, B. Sukhov // *IET nano-biotechnology*. – 2020. – Vol. 14, № 6. – P. 519–526. DOI: 10.1049/iet-nbt.2020.0023
20. Fernandes A.P., Gandin V. Selenium compounds as therapeutic agents in cancer // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2015. – Vol. 1850, № 8. – P. 1642–1660. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.10.008
21. Нарциссов Р.П. Применение п-нитротетразоли фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. – 1969. – Т. 56, № 5. – С. 85–91.
22. Correlated three-dimensional light and electron microscopy reveals transformation of mitochondria during apoptosis / M.G. Sun, J. Williams, C. Munoz-Pinedo, G.A. Perkins, J.M. Brown, M.H. Ellisman, D.R. Green, T.G. Frey // *Nat. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 9, № 9. – P. 1057–1065. DOI: 10.1038/ncb1630
23. Wojtczak L. Effect of long-chain fatty acids and acyl-CoA on mitochondrial permeability, transport, and energy-coupling processes // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 1976. – Vol. 8, № 6. – P. 293–311. DOI: 10.1007/BF00765158
24. Accumulation of long-chain acylcarnitine and 3-hydroxy acylcarnitine molecular species in diabetic myocardium: identification of alterations in mitochondrial fatty acid processing in diabetic myocardium by shotgun lipidomics / X. Su, X. Han, D.J. Mancuso, D.R. Abendschein, R.W. Gross // *Biochemistry*. – 2005. – Vol. 44, № 13. – P. 5234–5245. DOI: 10.1021/bi047773a
25. Carnitine palmitoyltransferase 2 and carnitine/acylcarnitine translocase are involved in the mitochondrial synthesis and export of acylcarnitines / S. Violante, L. Ijlst, H. Te Brinke, I. Tavares de Almeida, R.J.A. Wanders, F.V. Ventura, S.M. Houten // *FASEB J.* – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 2039–2044. DOI: 10.1096/fj.12-216689
26. Selenium at the redox interface of the genome, metabolome and exposome / J. Fernandes, X. Hu, M. Ryan Smith, Y.-M. Go, D.P. Jones // *Free Radic. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 127. – P. 215–227. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.002

27. Wu T., Tang M. Review of the effects of manufactured nanoparticles on mammalian target organs // J. Appl. Toxicol. – 2018. – Vol. 38, № 1. – P. 25–40. DOI: 10.1002/jat.3499
28. Joles J.A., Stroes E.S., Rabelink T.J. Endothelial function in proteinuric renal disease // Kidney Int. Suppl. – 1999. – Vol. 71. – P. S57–S61. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.07115.x
29. Emerging roles of lysophospholipids in health and disease / S.T. Tan, T. Ramesh, X.R. Toh, L.N. Nguyen // Progress in Lipid Research. – 2020. – Vol. 80. – P. 101068. DOI: 10.1016/j.plipres.2020.101068
30. Qin X., Qiu C., Zhao L. Lysophosphatidylcholine perpetuates macrophage polarization toward classically activated phenotype in inflammation // Cell. Immunol. – 2014. – Vol. 289, № 1–2. – P. 185–190. DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.04.010
31. Apoptotic Cells Induce Migration of Phagocytes via Caspase-3-Mediated Release of a Lipid Attraction Signal / K. Lauber, E. Bohn, S.M. Kröber, Y. Xiao, S.G. Blumenthal, R.K. Lindemann, P. Marini, C. Wiedig [et al.] // Cell. – 2003. – Vol. 113, № 6. – P. 717–730. DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00422-7
32. Lysophosphatidylethanolamine Affects Lipid Accumulation and Metabolism in a Human Liver-Derived Cell Line / Y. Yamamoto, T. Sakurai, Z. Chen, N. Inoue, H. Chiba, S.-P. Hui // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 3. – P. 579. DOI: 10.3390/nu14030579
33. Darnell J.C., Osterman D.G., Saltiel A.R. Synthesis of phosphatidylinositol in rat liver microsomes is accompanied by the rapid formation of lysophosphatidylinositol // Biochim. Biophys. Acta. – 1991. – Vol. 1084, № 3. – P. 269–278. DOI: 10.1016/0005-2760(91)90069-t
34. Poccia D.L., Larijani B. Phosphatidylinositol metabolism and membrane fusion. // Biochem. J. – 2009. – Vol. 418, № 2. – P. 233–246. DOI: 10.1042/bj20082105
35. Piñeiro R., Falasca M. Lysophosphatidylinositol signalling: new wine from an old bottle // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1821, № 4. – P. 694–705. DOI: 10.1016/j.bbali.2012.01.009
36. Arifin S.A., Falasca M. Lysophosphatidylinositol Signalling and Metabolic Diseases // Metabolites. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 6. DOI: 10.3390/metabo6010006
37. Novel lysophospholipid receptors: their structure and function / K. Makide, A. Uwamizu, Y. Shinjo, J. Ishiguro, M. Okutani, A. Inoue, J. Aoki // J. Lipid Res. – 2014. – Vol. 55, № 10. – P. 1986–1995. DOI: 10.1194/jlr.R046920
38. The L- α -Lysophosphatidylinositol/G Protein-Coupled Receptor 55 System Induces the Development of Nonalcoholic Steatosis and Steatohepatitis / M.F. Fondevila, U. Fernandez, M.J. Gonzalez-Rellan, N. Da Silva Lima, X. Buque, A. Gonzalez-Rodriguez, C. Alonso, M. Iruarizaga-Lejarreta [et al.] // Hepatology. – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. 606–624. DOI: 10.1002/hep.31290
39. The oncogenic lysophosphatidylinositol (LPI) /GPR55 signaling / A. Calvillo-Robledo, R.D. Cervantes-Villagrana, P. Morales, B.A. Marichal-Cancino // Life Sci. – 2022. – Vol. 301. – P. 120596. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120596

Оценка влияния наночастиц оксида селена на морфофункциональное состояние печени (экспериментальные данные) / Ю.В. Рябова, М.П. Сутункова, А.И. Чemezov, И.А. Минигалиева, Т.В. Бушуева, И.Г. Шеломенцев, С.В. Клинова, Р.Р. Сахавутдинова // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 147–156. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.14

UDC 613.6.02
DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.14.eng



Research article

EFFECTS OF SELENIUM OXIDE NANOPARTICLES ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER: EXPERIMENTAL DATA

Yu.V. Ryabova, M.P. Sutunkova, A.I. Chemezov, I.A. Minigalieva, T.V. Bushueva, I.G. Shelomentsev, S.V. Klinova, R.R. Sakhautdinova

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers,
30 Popova Str., Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

Copper smelters are the sources of emission of complex aerosols containing, inter alia, selenium-containing nanoparticles (NPs). It is very difficult to adequately estimate the hazard posed by such particles since available data on them are scarce and have been obtained in comparatively few experimental studies with rather contradicting results.

The aim of our study was to determine toxic health effects of selenium-containing nanoparticles more precisely with a focus on liver as a target organ.

Liver toxicity following exposure to suspended selenium oxide nanoparticles was investigated in a sub-chronic experiment on outbred male albino rats. The suspension was prepared by laser ablation of 99%-pure selenium plates. We examined ultrastructural changes by electron microscopy, did cytological and histological analyses of the liver, biochemical blood testing and metabolomic blood screening.

We observed lesions in the liver and inhibited secretory functions at various levels, from molecular to organismic, in the exposed animals. The microscopic examination showed that the number of normal and normal-vesicular mitochondria in liver cells went down by 7.78 %, $p < 0.05$; the metabolomic screening established lower levels of glycocholic acid in blood serum, $p < 0.001$; levels of alanine aminotransferase in blood serum grew by 30 %, $p < 0.05$; the number of acaryotic hepatocytes demonstrated a 3.1-fold increase, $p < 0.05$, according to the results of histological assessment of liver specimens. The touch smears of the liver examined showed a 2.2-fold increase in the number of degenerated hepatocytes ($p < 0.05$).

These experimental data can be used to estimate a potential hazard of selenium-containing nanoparticles within social-hygienic monitoring and biomedical predictions of health damage caused by exposure to such NPs. Altered levels of lysophosphatidylinositol can be a marker of exposure to the examined NPs and necessitate the search for early diagnostic predictors of associated health disorders.

Keywords: toxicity, hazard assessment, nanoparticles, selenium, liver, mechanism of action, in vivo, experiment.

References

1. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Gurvich V.B., Shur V.Ya., Shishkina E.V., Makeyev O.H. [et al.]. Experimental research into metallic and metal oxide nanoparticle toxicity in vivo. *Bioactivity of Engineered Nanoparticles*, 2017, chapter 11, pp. 259–319.
2. Maroney M.J., Hondal R.J. Selenium versus sulfur: Reversibility of chemical reactions and resistance to permanent oxidation in proteins and nucleic acids. *Free Radic. Biol. Med.*, 2018, vol. 127, pp. 228–237. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.035
3. Mercan Y.U., Başbuğan Y., Uyar A., Kömüröğlu A.U., Keleş Ö.F. Use of an antiarrhythmic drug against acute selenium toxicity. *J. Trace Elem. Med.*, 2020, vol. 59, pp. 126471. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126471
4. Misra S., Boylan M., Selvam A., Spallholz J.E., Björnstedt M. Redox-active selenium compounds – from toxicity and cell death to cancer treatment. *Nutrients*, 2015, vol. 7, no. 5, pp. 3536–3556. DOI: 10.3390/nu7053536
5. Poluboyarinov P.A., Elistratov D.G., Shvets V.I. Metabolism and mechanism of toxicity of selenium-containing supplements used for optimizing human selenium status. *Tonkie khimicheskie tekhnologii*, 2019, vol. 14, no. 1, pp. 5–24. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-1-5-24 (in Russian).
6. Steimbrenner H., Duntas L.H., Rayman M.P. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities. *Redox Biol.*, 2022, vol. 50, pp. 102236. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102236
7. Vinceti M., Mandrioli J., Borella P., Michalke B., Tsatsakis A., Finkelstein Y. Selenium neurotoxicity in humans: Bridging laboratory and epidemiologic studies. *Toxicol. Lett.*, 2014, vol. 230, no. 2, pp. 295–303. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.11.016
8. Vinceti M., Chiari A., Eichmüller M., Rothman K.J., Filippini T., Malagoli C., Weuve J., Tondelli M. [et al.]. A selenium species in cerebrospinal fluid predicts conversion to Alzheimer's dementia in persons with mild cognitive impairment. *Alzheimers Res. Ther.*, 2017, vol. 9, no. 1, pp. 100. DOI: 10.1186/s13195-017-0323-1
9. Diskin C.J., Tomasso C.L., Alper J.C., Glase M.L., Fliegel S.E. Long-term selenium exposure. *Arch. Intern. Med.*, 1979, vol. 139, no. 7, pp. 824–826.
10. Shang N., Wang X., Shu Q., Wang H., Zhao L. The Functions of Selenium and Selenoproteins Relating to the Liver Diseases. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2019, vol. 19, no. 4, pp. 1875–1888. DOI: 10.1166/jnn.2019.16287
11. Bano I., Skalickova S., Arbab S., Urbankova L., Horky P. Toxicological effects of nanoselenium in animals. *J. Anim. Sci. Biotechnol.*, 2022, vol. 13, no. 1, pp. 72. DOI: 10.1186/s40104-022-00722-2
12. Zhang J., Wang H., Yan X., Zhang L. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice. *Life Sci.*, 2005, vol. 76, no. 10, pp. 1099–1109. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.08.015
13. Wang H., Zhang J., Yu H. Elemental selenium at nano size possesses lower toxicity without compromising the fundamental effect on selenoenzymes: comparison with selenomethionine in mice. *Free Radic. Biol. Med.*, 2007, vol. 42, no. 10, pp. 1524–1533. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.013
14. Zhang J., Wang X., Xu T. Elemental Selenium at Nano Size (Nano-Se) as a Potential Chemopreventive Agent with Reduced Risk of Selenium Toxicity: Comparison with Se-Methylselenocysteine in Mice. *Toxicol. Sci.*, 2008, vol. 101, no. 1, pp. 22–31. DOI: 10.1093/toxsci/kfm221

© Ryabova Yu.V., Sutunkova M.P., Chemezov A.I., Minigalieva I.A., Bushueva T.V., Shelomentsev I.G., Klinova S.V., Sakhautdinova R.R., 2023

Yuliya V. Ryabova – Junior Researcher at the Department of Toxicology and Bioprophylaxis (e-mail: ryabovaiuvl@gmail.com; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>).

Marina P. Sutunkova – Doctor of Medical Sciences, director (e-mail: sutunkova@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>).

Aleksei I. Chemezov – Researcher at the Department of Molecular Biology and Electron Microscopy (e-mail: chemzov@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6167-7347>).

Ilzira A. Minigalieva – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis (e-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>).

Tatiana V. Bushueva – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory Diagnostics Department (e-mail: bushueva@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5872-2001>).

Ivan G. Shelomentsev – Researcher at the Department of Molecular Biology and Electron Microscopy (e-mail: shelomencev@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8795-8777>).

Svetlana V. Klinova – Researcher at the Department of Toxicology and Bioprophylaxis (e-mail: klinova.svetlana@gmail.com; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0927-4062>).

Renata R. Sakhautdinova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Laboratory and Diagnostic Technologies (e-mail: sahautdinova@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-9259>).

15. Urbankova L., Skalickova S., Pribilova M., Ridoskova A., Pelcova P., Skladanka J., Horky P. Effects of Sub-Lethal Doses of Selenium Nanoparticles on the Health Status of Rats. *Toxics*, 2021, vol. 9, no. 2, pp. 28. DOI: 10.3390/toxics9020028
16. Zhang Z., Du Y., Liu T., Wong K.H., Chen T. Systematic acute and subchronic toxicity evaluation of polysaccharide-protein complex-functionalized selenium nanoparticles with anticancer potency. *Biomater. Sci.*, 2019, vol. 7, no. 12, pp. 5112–5123. DOI: 10.1039/c9bm01104h
17. He Y., Chen S., Liu Z., Cheng C., Li H., Wang M. Toxicity of selenium nanoparticles in male Sprague-Dawley rats at supranutritional and nonlethal levels. *Life Sci.*, 2014, vol. 115, no. 1–2, pp. 44–51. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.08.023
18. Loeschner K., Hadrup N., Hansen M., Pereira S.A., Gammelgaard B., Møller L.H., Mortensen A., Lam H.R., Larsen E.H. Absorption, distribution, metabolism and excretion of selenium following oral administration of elemental selenium nanoparticles or selenite in rats. *Metallomics*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 330–337. DOI: 10.1039/c3mt00309d
19. Lesnichaya M., Shendrik R., Titov E., Sukhov B. Synthesis and comparative assessment of antiradical activity, toxicity, and biodistribution of κ -carrageenan-capped selenium nanoparticles of different size: in vivo and in vitro study. *IET nanobiotechnology*, 2020, vol. 14, no. 6, pp. 519–526. DOI: 10.1049/iet-nbt.2020.0023
20. Fernandes A.P., Gandin V. Selenium compounds as therapeutic agents in cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, vol. 1850, no. 8, pp. 1642–1660. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.10.008
21. Nartsissov R.P. Primenenie n-nitrotetrazoli fioletovogo dlya kolichestvennoi tsitokhimii degidrogenaz limfotsitov cheloveka [Application of n-nitrotetrazole violet for quantitative cytochemistry of human lymphocyte dehydrogenases]. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii*, 1969, vol. 56, no. 5, pp. 85–91 (in Russian).
22. Sun M.G., Williams J., Munoz-Pinedo C., Perkins G.A., Brown J.M., Ellisman M.H., Green D.R., Frey T.G. Correlated three-dimensional light and electron microscopy reveals transformation of mitochondria during apoptosis. *Nat. Cell Biol.*, 2007, vol. 9, no. 9, pp. 1057–1065. DOI: 10.1038/ncb1630
23. Wojtczak L. Effect of long-chain fatty acids and acyl-CoA on mitochondrial permeability, transport, and energy-coupling processes. *J. Bioenerg. Biomembr.*, 1976, vol. 8, no. 6, pp. 293–311. DOI: 10.1007/BF00765158
24. Su X., Han X., Mancuso D.J., Abendschein D.R., Gross R.W. Accumulation of long-chain acylcarnitine and 3-hydroxy acylcarnitine molecular species in diabetic myocardium: identification of alterations in mitochondrial fatty acid processing in diabetic myocardium by shotgun lipidomics. *Biochemistry*, 2005, vol. 44, no. 13, pp. 5234–5245. DOI: 10.1021/bi047773a
25. Violante S., Ijlst L., Te Brinke H., Tavares de Almeida I., Wanders R.J.A., Ventura F.V., Houten S.M. Carnitine palmitoyltransferase 2 and carnitine/acylcarnitine translocase are involved in the mitochondrial synthesis and export of acylcarnitines. *FASEB J.*, 2013, vol. 27, no. 5, pp. 2039–2044. DOI: 10.1096/fj.12-216689
26. Fernandes J., Hu X., Ryan Smith M., Go Y.-M., Jones D.P. Selenium at the redox interface of the genome, metabolome and exposome. *Free Radic. Biol. Med.*, 2018, vol. 127, pp. 215–227. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.002
27. Wu T., Tang M. Review of the effects of manufactured nanoparticles on mammalian target organs. *J. Appl. Toxicol.*, 2018, vol. 38, no. 1, pp. 25–40. DOI: 10.1002/jat.3499
28. Joles J.A., Stroes E.S., Rabelink T.J. Endothelial function in proteinuric renal disease. *Kidney Int. Suppl.*, 1999, vol. 71, pp. S57–S61. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.07115.x
29. Tan S.T., Ramesh T., Toh X.R., Nguyen L.N. Emerging roles of lysophospholipids in health and disease. *Progress in Lipid Research*, 2020, vol. 80, pp. 101068. DOI: 10.1016/j.plipres.2020.101068
30. Qin X., Qiu C., Zhao L. Lysophosphatidylcholine perpetuates macrophage polarization toward classically activated phenotype in inflammation. *Cell. Immunol.*, 2014, vol. 289, no. 1–2, pp. 185–190. DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.04.010
31. Lauber K., Bohn E., Kröber S.M., Xiao Y., Blumenthal S.G., Lindemann R.K., Marini P., Wiedig C. [et al.]. Apoptotic Cells Induce Migration of Phagocytes via Caspase-3-Mediated Release of a Lipid Attraction Signal. *Cell*, 2003, vol. 113, no. 6, pp. 717–730. DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00422-7
32. Yamamoto Y., Sakurai T., Chen Z., Inoue N., Chiba H., Hui S.-P. Lysophosphatidylethanolamine Affects Lipid Accumulation and Metabolism in a Human Liver-Derived Cell Line. *Nutrients*, 2022, vol. 14, no. 3, pp. 579. DOI: 10.3390/nu14030579
33. Darnell J.C., Osterman D.G., Saltiel A.R. Synthesis of phosphatidylinositol in rat liver microsomes is accompanied by the rapid formation of lysophosphatidylinositol. *Biochim. Biophys. Acta*, 1991, vol. 1084, no. 3, pp. 269–278. DOI: 10.1016/0005-2760(91)90069-t
34. Poccia D.L., Larijani B. Phosphatidylinositol metabolism and membrane fusion. *Biochem. J.*, 2009, vol. 418, no. 2, pp. 233–246. DOI: 10.1042/bj20082105
35. Piñeiro R., Falasca M. Lysophosphatidylinositol signalling: New wine from an old bottle. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, vol. 1821, no. 4, pp. 694–705. DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.01.009
36. Arifin S.A., Falasca M. Lysophosphatidylinositol Signalling and Metabolic Diseases. *Metabolites*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 6. DOI: 10.3390/metabo6010006
37. Makide K., Uwamizu A., Shinjo Y., Ishiguro J., Okutani M., Inoue A., Aoki J. Novel lysophospholipid receptors: their structure and function. *J. Lipid Res.*, 2014, vol. 55, no. 10, pp. 1986–1995. DOI: 10.1194/jlr.R046920
38. Fondevila M.F., Fernandez U., Gonzalez-Rellan M.J., Da Silva Lima N., Buque X., Gonzalez-Rodriguez A., Alonso C., Iruarizaga-Lejarreta M. [et al.]. The L- α -Lysophosphatidylinositol/G Protein-Coupled Receptor 55 System Induces the Development of Nonalcoholic Steatosis and Steatohepatitis. *Hepatology*, 2021, vol. 73, no. 2, pp. 606–624. DOI: 10.1002/hep.31290
39. Calvillo-Robledo A., Cervantes-Villagrana R.D., Morales P., Marichal-Cancino B.A. The oncogenic lysophosphatidylinositol (LPI)/GPR55 signaling. *Life Sci.*, 2022, vol. 301, pp. 120596. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120596

Ryabova Yu.V., Sutunkova M.P., Chemezov A.I., Minigalieva I.A., Bushueva T.V., Shelomentsev I.G., Klinova S.V., Sakhaudinova R.R. Effects of selenium oxide nanoparticles on the morphofunctional state of the liver: experimental data. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 147–156. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.14.eng

Получена: 15.09.2022

Одобрена: 03.02.2023

Принята к публикации: 10.03.2023



ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 КАК БИОМАРКЕРЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЭКСПОЗИЦИИ ПОБОЧНЫМИ ПРОДУКТАМИ ВОДОПОДГОТОВКИ (НА ПРИМЕРЕ ХЛОРОФОРМА)

Е.В. Дроздова¹, Е.В. Колеснева¹, В.Э. Сяхович², Н.А. Долгина¹

¹Научно-практический центр гигиены, Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

²Национальная антидопинговая лаборатория, Республика Беларусь, 223040, Минский район, аг. Лесной, 31

Установлено, что накопление хлороформа в организме и повышение его равновесных концентраций в крови экспонированного населения ассоциировано с наличием в генотипе полиморфизмов генов ферментов, участвующих в метаболизме побочных продуктов дезинфекции воды (A415G гена EPHX1, C1091T гена CYP2E1, нулевых мутаций генов глутатионтрансферазы GSTT1 и GSTM1) ($p < 0,000001$). Наличие в генотипе указанных полиморфизмов генов коррелирует с более высоким уровнем содержания хлороформа в крови населения, использующего хлорированную воду: для полиморфизма гена GSTM1 на 43,8 % и выше, GSTT1 – на 68,2 % и выше, EPHX1 – на 80,4 % и выше ($p < 0,01$). Наличие полиморфизма гена EPHX1 существенно повышает вероятность накопления хлороформа (концентрации в крови $\geq P75$), что наиболее выражено в сочетании с полиморфизмом гена GSTT1.

Полученные результаты позволяют рассматривать гетеро- и гомозиготные полиморфные генотипы AG/GG по гену EPHX1, CT/TT по гену CYP2E1, а также наличие нулевого аллеля в генах GSTT1 и GSTM1 как факторов генетической предрасположенности к накоплению хлороформа в организме, что способствует повышению вероятности реализации рисков здоровью, ассоциированных с хроническим воздействием данного побочного продукта дезинфекции. В качестве наиболее информативных биомаркеров чувствительности при оценке рисков, ассоциированных с воздействием тригалометанов (хлороформа) на уровнях, не превышающих ПДК в воде, предлагается использовать полиморфизм A415G гена EPHX1 и делецию гена GSTT1, их комбинации, в том числе в сочетании с делецией гена GSTM1 и / или полиморфизмом C1091T гена CYP2E1.

Ключевые слова: гены CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1, продукты дезинфекции воды, питьевая вода, полиморфизм генов, биомониторинг, оценка риска здоровью, биомаркеры чувствительности.

Обеззараживание воды является неотъемлемым этапом водоподготовки, который позволяет обеспечить подачу населению безопасной в эпидемиологическом отношении питьевой воды, что особенно актуально для менее защищенных от внешних воздействий поверхностных источников водоснабжения. В то же время применение реагентных методов обеззараживания воды сопровождается образованием в воде до 400 побочных продуктов дезинфекции (далее – ППД), ряд которых обладает отдаленными эффектами воздействия. Композиционный состав и уровни содержания ППД в обработанной питьевой воде существенно варьируются в зависимости от содержания в исходной воде природных органиче-

ских веществ и применяемого способа обеззараживания [1, 2]. При наиболее широко используемых на централизованных системах водоснабжения способах хлорирования индикаторными ППД являются тригалометаны – хлороформ, дихлорбромметан, хлордибромметан и бромформ. Являясь летучими органическими соединениями, они поступают из воды не только перорально, но и ингаляционным и кожно-резорбтивным путями, которые при высокой интенсивности хозяйственно-бытового водопользования (прием душа, ванной, купание детей, уборка, стирка и др.) вносят существенный вклад в формирование суммарной суточной нагрузки ППД [3–5]. Несмотря на присутствие данных веществ в воде

© Дроздова Е.В., Колеснева Е.В., Сяхович В.Э., Долгина Н.А., 2023

Дроздова Елена Валентиновна – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе (e-mail: drozdovaev@mail.ru; тел.: 8 (017) 370-50-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3032-0895>).

Колеснёва Екатерина Владимировна – старший научный сотрудник (e-mail: kolesneva_kate@mail.ru; тел. +375-17-388-48-22; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1605-4786>).

Сяхович Виталий Эдуардович – заведующий научно-исследовательской лабораторией (e-mail: rlab.head@antidoping.by; тел.: +375-17-265-58-88; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2558-6824>).

Долгина Наталья Алексеевна – научный сотрудник (e-mail: dlginan@rambler.ru; тел. +375-17-351-23-84; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4012-2507>).

в относительно низких и следовых концентрациях, их одновременное воздействие определяет риски здоровью населения при водопользовании, особенно при длительном поступлении [1–11]. Использование воды, содержащей смесь тригалометанов, повышает риски развития нарушений течения беременности у женщин (задержка внутриутробного развития плода, снижение массы тела новорожденных, преждевременные роды, врожденные дефекты развития плода) [1, 6]. По степени доказанности канцерогенного действия на человека хлороформ, бромформ и дихлорбромметан Международным агентством по изучению рака (МАИР) отнесены к группе 2В (возможный канцероген для человека) на основании доказательств в экспериментах на животных [1, 2, 7–9]. Эпидемиологические исследования показали связь между воздействием тригалометанов и раком мочевого пузыря, раком прямой кишки [1, 10, 11]. Учитывая новые данные об опасности тригалометанов, на международном уровне наметилась тенденция к ужесточению нормативов для содержания данной группы ППД в питьевой воде. Однако пересмотр национальных нормативов требует формирования надежной доказательной базы с учетом условий водопользования в республике и особенностей чувствительности популяции к экзогенным загрязнителям, что может быть достигнуто за счет применения ряда методических подходов [12].

Из-за сложного химического состава смесей ППД и множественных путей поступления оценка фактического воздействия тригалометанов на организм человека является очень сложной задачей. Повышение точности и объективности количественной оценки рисков здоровью населения идет в том числе по пути применения данных о внутренней экспозиции – содержании загрязнителей (их метаболитов) во внутренних средах организма вещества [13–16]. Доказано, что уровни содержания хлороформа в крови могут расцениваться как биомаркеры экспозиции тригалометанами с водой. Концентрация хлороформа в крови повышается сразу после сеанса душа / ванной, мытья посуды вручную, употребления приготовленных на водопроводной воде горячих напитков (наибольшие уровни отмечаются после душа / ванной) и быстро снижается [17–20]. Однако и через 8 ч в крови можно обнаружить незначительные количества хлороформа. Постепенное его высвобождение из депо в жировой ткани при интенсивном воздействии (частый прием душа или ванной и т.д.) приводит к формированию «установившихся» концентраций хлороформа в крови (*steady-state level*). Исследование образца крови без привязки к факту водопользования позволяет установить эти концентрации и более точно оценить внутреннюю экспозицию для последующей оценки рисков здоровью [21].

В то же время, помимо интенсивности воздействия и массы тела, на уровни содержания тригалометанов в крови человека влияет комплекс факто-

ров, важнейшим из которых является активность системы детоксикации ксенобиотиков. Межиндивидуальные различия в способности к биотрансформации ксенобиотиков (их метаболитов) могут быть обусловлены полиморфизмом генов, кодирующих как сами ферменты, так и рецепторы и / или факторы транскрипции, регулирующие их экспрессию. Кроме того, полиморфизмы в нескольких областях генов могут привести к изменению сродства к лиганду, активности трансактивации или уровня экспрессии рецептора, что впоследствии влияет на экспрессию генов-мишеней [22–24]. Как следствие, замедление выведения токсичных веществ и / или увеличение образования токсичных метаболитов, их накопление в организме повышают вероятность реализации негативных биологических эффектов и, соответственно, развития экологически детерминированных хронических неинфекционных заболеваний. Таким образом, наличие в генотипе полиморфизмов генов системы детоксикации ксенобиотиков может быть основой различий в индивидуальной восприимчивости к воздействию химических факторов окружающей среды, а аномальные аллели генов (полиморфизмы) ферментов, принимающих участие в метаболизме ксенобиотиков, являясь предикторами риска развития указанных выше заболеваний, могут использоваться как маркеры чувствительности организма к воздействию токсикантов [24–27].

Цитохром P450 2E1 (CYP2E1) – основной фермент, катализирующий процесс детоксикации тригалометанов в организме людей и крыс. Относительная значимость второстепенных путей метаболизма продуктов деструкции – фосгена – зависит от наличия глутатиона, других тиолов и других нуклеофильных соединений (гистидин и цистеин). Восстановленный глутатион способен элиминировать практически все метаболиты хлороформа, образующиеся при не слишком высоких концентрациях хлороформа. Баланс между окислительным и восстановительным путями детоксикации тригалометанов (и хлороформа в частности) зависит от вещества, ткани, дозы и выраженности окислительного стресса. Для гена CYP2E1 наиболее часто рассматриваются тесно сцепленные полиморфизмы по рестрикционным эндонуклеазам PstI/RsaI, при которых мутантный аллель способствует повышенной транскрипционной и ферментативной активности. Частота встречаемости этого аллеля отличается в разных популяциях: у азиатов 6 % жителей являются носителями гомозиготного аллеля, 35 % – гетерозиготны, тогда как среди европейцев гетерозиготами является менее 6 % индивидуумов.

Полиморфизм локализованного в хромосоме 1 гена GSTM1 (глутатион-S-трансфераза класса μ) обусловлен наличием двух аллелей: функционально активного GSTM(+) и неактивного «нулевого» GSTM(–), имеющего обширную делецию, из-за чего синтез белкового продукта не происходит вообще.

Локализованный на хромосоме 22 ген GSTT1 (глутатион-S-трансфераза (GST) тета-1) также представлен двумя аллелями: функционально активным GSTT1(+) и неактивным «нулевым» GSTT1(-), соответствующим частичной или полной делеции, приводящей к снижению активности белка или к его отсутствию. Зарубежными учеными L.C. Backer et al. (2008) было установлено, что участники исследования с GSTT1(-) имели более высокий уровень хлороформа в крови после душа, чем GSTT1(+)-участники [20]. Исследование Kenneth P. Cantor et al. (2010) подтвердило гипотезу о связи рака мочевого пузыря у человека с генетическим полиморфизмом GSTM1, GSTZ1 [28]. В ряде статей приводятся доказательства задержки роста плода при наличии у матерей генетических полиморфизмов генов: CYP2E1, MTHFR [29], CYP2E1 и GSTZ1 [30], CYP2E1 [31]. В кросс-секционном исследовании P. Yang et al. (2016) показана связь между качеством спермы у мужского населения одной из территорий в условиях экспозиции ТГМ с водой и наличием полиморфизмов генов CYP2E1 и GSTZ1 и GSTT1 [32]. Распространенность нулевых генотипов GSTM1(-) и GSTT1(-) среди лиц европеоидной расы – 40–50 и 10–20 % соответственно [33].

Для гена микросомальной эпоксидгидролазы, являющейся важным компонентом процессов метаболизма чужеродных соединений (EPHX1), известны два функционально значимых полиморфизма, приводящие к изменению свойств фермента: в 3-м экзоне (T337C – замена тирозина на гистидин в 113-м положении (Tyr113His)) и в 4-м экзоне (A415G – замена гистидина на аргинин в 139-м положении (His139Arg)). Полиморфизм T337C отвечает за снижение активности фермента на 50 % («медленный» аллель), а полиморфизм A415G – за повышение активности примерно на 25 % («быстрый» аллель). Ускоренное превращение производных эпоксидов в высокоактивные метаболиты приводит к повреждению ДНК, что способствует увеличению количества хромосомных aberrаций и является одной из причин развития ряда патологий.

В Республике Беларусь исследования уровней ТГМ в крови населения на территориях с водоснабжением из поверхностных источников, а также влияния генетической вариабельности популяции на их формирование до настоящего времени не проводились. Рабочая гипотеза нашего исследования состояла в том, что наличие в генотипе полиморфизмов генов системы детоксикации ксенобиотиков, принимающих участие в метаболизме хлороформа, может иметь следствием формирование потенциально более высоких уровней его содержания в биологических средах экспонированного населения при длительном воздействии, что обуславливает в конечном счете более высокую вероятность реализации рисков, ассоциированных с неблагоприятным воздействием побочных продуктов дезинфекции на организм.

Цель исследования – изучить влияние полиморфизма генов ферментов CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 на метаболизм побочных продуктов дезинфекции и обосновать биомаркеры индивидуальной чувствительности экспонированного населения к воздействию тригалометанов (на примере хлороформа).

Материалы и методы. В рамках работы были сформированы две группы добровольцев из числа населения г. Минска: группа наблюдения – экспонированное население, проживающее в Московском и Фрунзенском районах, снабжаемых водой из поверхностного источника, прошедшей дезинфекцию хлорированием (150 человек); контрольная группа (группа сравнения) – неэкспонированное население, проживающее в Первомайском районе, снабжаемом водой из подземных источников без применения хлорирования (47 человек). Группы были сопоставимы по возрасту (18–40 лет) и полу.

Содержание хлороформа в водопроводной воде на территории наблюдения в период, предшествующий исследованию, и во время исследования было в пределах нормативных требований – от 0,49 до 0,52 ПДК (ПДК $\leq 0,2$ мг/дм³). На территории сравнения хлороформ в воде разводящей сети в пределах чувствительности метода не определялся ($< 0,0125$ мг/дм³). Определение хлороформа в воде проводили методом газовой хроматографии (LOD для хлороформа 0,0125 мг/дм³).

Проведен забор периферической крови у добровольцев на базе поликлинических медицинских учреждений г. Минска в весенний период в утренние часы. Все стадии исследования соответствовали этическим нормам, у всех участников исследования было получено информированное согласие на участие в исследованиях, а также проведено анкетирование по индивидуальному водопользованию.

В качестве биомаркеров экспозиции во всех образцах крови определяли концентрации хлороформа. Исследование проводилось на базе учреждения здравоохранения «Национальная антидопинговая лаборатория» методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии низкого разрешения, разработанным в рамках настоящего задания (СОП LM 174-2020 «Метод определения тригалометанов (хлороформа) в биологических средах»), на газовом хроматографе AGILENT 7890 с масс-спектрометрическим детектором типа «тройной квадруполь» AGILENT 7000 (Thermo Fisher Scientific, США) [34].

Также генотипы всех добровольцев были исследованы на наличие полиморфизмов A415G гена EPHX1, C1091T гена CYP2E1 и нулевых мутаций генов глутатион S-трансферазы класса μ и θ (GSTT1(-) и GSTM1(-)). Выбор генов-кандидатов для исследования основывался на особенностях метаболизма тригалометанов (хлороформа) в организме. Генотипирование проводилось на базе Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены». ДНК выделяли из

образцов крови с помощью коммерческого набора для выделения ДНК «Нуклеосорб», комплектация «В» производства ОДО «Праймтех» (Беларусь) согласно протоколу фирмы-изготовителя. Для установления генотипов по целевым локусам применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием прибора «С1000» (BioRad, США). Полученные результаты в последующем анализировались с применением соответствующего программного обеспечения. Информация о характеристиках полиморфизмов, локализации анализируемых генов и используемых ферментах рестрикции приведена в табл. 1.

Статистический анализ. Различия в распределении частот генотипов и аллелей среди лиц из группы наблюдения и лиц в группе сравнения анализировались с помощью критерия χ^2 . Характер распределения наблюдаемых частот генотипов и аллелей генов в популяции оценивали на соответствие уравнению Харди – Вайнберга. Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли. При описании количественных признаков (содержание хлороформа в крови) использовались общепринятые показатели: *max* – максимальные значения, *min* – минимальные значения; *Me* – медиана, значения верхнего и нижнего квартилей (интерквартильный размах) – [P25; P75], 10, 90-го и 95-го процентилей (P10, P90, P95), доверительный интервал – 95 % ДИ. При анализе количественных данных использовались методы статистической обработки с учетом вида распределения данных: при сравнении несвязанных выборок по изучаемому признаку применялся *t*-тест для независимых выборок, *U*-критерий Манна – Уитни. При сравнении показателя в нескольких независимых группах применяли непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (*H*). Для каждого полиморфизма и их комбинаций были рассчитаны отношения шансов (ШО, RO) с учетом 95%-ного доверительного интервала выявления в крови более высоких ($\geq P75$) концентраций хлороформа у лиц с определенными полиморфизмами в сравнении с лицами без полиморфизмов.

В исследовании значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Анализ данных проводился

с использованием стандартного пакета прикладных статистических программ Statistica 12.0 и Microsoft Office Excel.

Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов исследованных генов среди добровольцев в двух группах представлено в табл. 2, оно соответствовало равновесию Харди – Вайнберга.

Полученные результаты изучения распределения полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков в группах наблюдения и сравнения в целом согласуются с литературными данными о распределении полиморфных вариантов генов системы метаболизма ксенобиотиков в европейской популяции. При изучении распределения частоты генотипов полиморфного локуса C1091T гена CYP2E1 гетерозиготные генотипы СТ были выявлены у 10 % лиц из группы наблюдения и у 4,3 % лиц из группы сравнения, остальные генотипы индивидуумов по данному локусу соответствовали гомозиготному генотипу дикого типа СС. Распределение нулевых генотипов GSTM(–) и GSTT1(–) составило соответственно 36,7 и 23,3 % в группе наблюдения и 36,2 и 17,0 % в группе сравнения. Анализ распределения полиморфизма 4-го экзона A415G гена EPHX1 показал, что частота встречаемости полиморфного аллеля G в опытной группе составляет 15,7 %, мутантных гомозигот GG – 9,3 %, гетерозиготного генотипа AG – 12,7 %, в то время как в контрольной группе – 8,7; 4,2 и 12,8 % соответственно.

58,7 % лиц из группы наблюдения и 51,1 % из группы сравнения имели мутантный гомо- и гетерозиготный генотипы хотя бы по одному из четырех генов: GSTM1, GSTT1, EPHX1, CYP2E1. В группе сравнения полиморфизм одного из четырех генов отмечен в 32,9 % случаев, полиморфизмы двух генов – в 18,7 %, трех генов – в 7,3 %. Встречаемость одновременно полиморфизмов нескольких генов в группах наблюдения и сравнения составила соответственно для GSTM1+EPHX1 – 6,7 и 8,5 %, GSTM1+GSTT1 – 5,3 и 4,3 %, GSTT1+EPHX1 – 2,7 и 0,0 %, для GSTT1+CYP2E1 – 2,0 и 2,1 %, EPHX1+CYP2E1 – 2,7 и 2,1 %, GSTM1+GSTT1+EPHX1 – 2,7 и 2,1 %, GSTM1+GSTT1+CYP2E1 – 2,0 и 2,1 %, GSTT1+EPHX1+CYP2E1 – 2,7 и 0,0 %.

Таблица 1

Последовательности праймеров и ферменты рестрикции, используемые при ПЦР-анализе полиморфизма целевых генов-кандидатов

Ген, локализация	Полиморфизм	Последовательность праймеров, (5' > 3')	Длина продукта, пн	Фермент рестрикции	Аллель, пн
CYP2E1 10q24.3	5'-регуляторная область C1091T	F CCAGTCGAGTCTACATTGTCA R TTCATTCTGTCTTCTAACTGG	411	RsaI	C (412) T (351, 61)
GSTM1 1q13.3	Делеция	F GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC R GTTGGGCTCAAATATACGGTGG	219	-	норма (219) делеция (0)
GSTT1 22q11.2	Делеция	F TCACCCGGATCATGGCCAGCA R TTCCTTACTGGTCTCAGATCTC	459	-	норма (459) делеция (0)
EPHX1 1g42.1	4-й экзон A415G (His139Arg)	F ACATCCACTTCATCCACGT R ATGCCTCTGAGAAGCCAT	210	RsaI	A (210) G (163, 47)

Таблица 2

Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов A415G гена EPHX1 (His139Arg), C1091T гена CYP2E1, GSTT1(–) и GSTM1(–) в группах наблюдения и сравнения

Генотипы/ аллели*	Частота генотипов, %		Значение <i>p</i> (для различных групп)
	Группа наблюдения (опытная)	Группа сравнения (контроль)	
C1091T CYP2E1			
CC	90,0	95,7	0,225
CT	10,0	4,3	
TT	0,0	0,0	
C	95,0	97,9	0,393
T	5,0	2,1	
GSTT1			
n	76,7	83,0	0,361
del	23,3	17,0	
GSTM1			
n	63,3	63,8	0,951
del	36,7	36,2	
A415G EPHX1			
AA	78,0	83,0	0,461
GA	12,7	12,8	0,986
GG	9,3	4,2	0,263
A	84,3	91,3	0,228
G	15,7	8,7	

Примечание: *AA, CC – гомозиготный генотип дикого типа; AG, CT – гетерозиготный генотип; GG, TT – гомозиготный мутантный генотип; A, C – аллель дикого типа; G, T – мутантный аллель; n – дикий тип гена; del – гомозиготная делеция.

Статистически значимые различия встречаемости относительных частот мутантного гомозиготного, гетерозиготного и нормального гомозиготного генотипа по изученным генам в группах наблюдения и контроле отсутствовали по всем парам сравнения ($p > 0,05$), что свидетельствует о сопоставимости сформированных выборок по группам.

Результаты и их обсуждение. В 100 % проб крови обеих групп был выявлен хлороформ: в группе наблюдения – в концентрациях от 0,03 до 0,54 нг/мл, P95 – 0,27 нг/мл, в контрольной группе – от 0,004 до 0,37 нг/мл, P95 – 0,13 нг/мл. Различия содержания в крови хлороформа у экспонируемого и неэкспонируемого населения (через воду) статистически значимы ($U = 2336$, $p < 0,01$) [34]. Выявленные концентрации хлороформа в крови не превышали (за исключением одного образца) реперные концентрации (0,0004 мг/л), предложенные российскими учеными по повышению содержания в крови аспаратаминотрансферазы [16].

На следующем этапе оценивали наличие ассоциаций между наличием полиморфизмов соответствующих генов, кодирующих ферменты системы детоксикации ксенобиотиков, и уровнями хлороформа в крови населения. Далее в статье описаны выявленные ассоциации и закономерности только по группе наблюдения, поскольку статистически значимые различия между распределением аллелей в группах наблюдения и сравнения отсутствовали, а установленные статистически значимые отличия по основным ассоциациям полиморфизмов изучаемых генов с концентрациями хлороформа в крови лиц контрольной группы соответствовали тенденциям в группе наблюдения.

Для анализа ассоциаций результаты определения концентраций хлороформа в крови добровольцев группы наблюдения были обобщены по 42 условным подгруппам (вариантам) в зависимости от наличия / отсутствия полиморфизмов изучаемых генов: отсутствие в генотипе изучаемых полиморфизмов генов (подгруппа № 2), наличие в генотипе изучаемых полиморфизмов (№ 3), наличие в генотипе одного из изучаемых полиморфизмов генов (моно) (№ 4–7), наличие в генотипе полиморфизма гена в сочетании с полиморфизмами других генов (№ 8–11), наличие в генотипе полиморфизмов двух или трех генов в различных сочетаниях (№ 12–22), отсутствие в генотипе полиморфизмов конкретных генов (№ 23–26) или их определенных сочетаний (№ 27–42). Учитывая, что лишь в части подгрупп распределение концентраций соответствовало нормальному, в дальнейшем для анализа данных применялись непараметрические методы. По каждой подгруппе были рассчитаны число проб и их доля от общего числа проб в группе наблюдения, концентрации – max, min, Me, P25, P75, P10, P90, а также число проб в подгруппе (абсолютные значения и доля в % от проб в подгруппе) с содержанием хлороформа \geq значений P75 и P90, \leq значений P10, P25, P75 и P90 для группы наблюдения в целом.

Обобщенные данные по подгруппам по содержанию хлороформа в крови добровольцев группы наблюдения в зависимости от наличия (отсутствия) полиморфизмов представлены в табл. 3 (26 подгрупп, представляющих наибольший исследовательский интерес), а визуализация результатов в виде диаграммы размаха по основным 19 подгруппам – на рис. 1.

Таблица 3

Уровни хлороформа в крови волонтеров в группе наблюдения, нг/мл

№ п/п	Подгруппа по наличию/отсутствию полиморфизмов (пояснение)	N набл.	% от всех проб	Me [P25 ÷ P75]	P10	P90	Число проб (%) с концентрацией хлороформа более (менее) соответствующего процентиля по группе наблюдения в целом			
							≥ P75	≥ P90	< P10	< P25
1	В целом группа наблюдения	150	100,0	0,1488 [0,1118 ÷ 0,2035]	0,0819	0,2392	25,3	10,0	10,0	25,3
2	Нет полиморфизмов	62	41,3	0,1082 [0,0822 ÷ 0,1341]	0,0628	0,1568	4,8	0,0	24,2	56,5
3	Есть полиморфизмы	88	58,7	0,1892 [0,1495 ÷ 0,2281]	0,1310	0,2660	60,2	17,0	0,0	23,9
4	Полиморфизм GSTM1 (моно)	30	20,0	0,1903 [0,1480 ÷ 0,2105]	0,1279	0,2351	30,0	6,7	0,0	26,7
5	Полиморфизм GSTT1 (моно)	9	6,0	0,1826 [0,1497 ÷ 0,2257]	0,1178	0,2440	44,4	11,1	0,0	22,2
6	Полиморфизм EPHX1 (моно)	8	5,3	0,1951 [0,1387 ÷ 0,2478]	0,1081	0,2862	50,0	37,5	0,0	37,5
7	Полиморфизм CYP2E1 (моно)	2	1,3	0,1581 [0,1333 ÷ 0,1829]	0,1333	0,1829	0,0	0,0	0,0	50,0
8	Полиморфизм GSTM1 (не только моно)	55	36,7	0,1869 [0,1455 ÷ 0,2105]	0,1272	0,2387	30,9	9,1	0,0	27,3
9	Полиморфизм GSTT1 (не только моно)	35	23,3	0,1930 [0,1711 ÷ 0,2440]	0,1451	0,3061	48,6	28,6	0,0	14,3
10	Полиморфизм EPHX1 (не только моно)	33	22,0	0,2040 [0,1494 ÷ 0,2422]	0,1310	0,3061	54,5	30,3	0,0	24,2
11	Полиморфизм CYP2E1 (не только моно)	15	10,0	0,1869 [0,1778 ÷ 0,2385]	0,1455	0,3061	40,0	20,0	0,0	13,3
12	Полиморфизмы GSTM1+GSTT1	8	5,3	0,1873 [0,1745 ÷ 0,2268]	0,1243	0,2586	37,5	12,5	0,0	12,5
13	Полиморфизмы GSTM1+EPHX1	10	6,7	0,1556 [0,1326 ÷ 0,2039]	0,1219	0,2230	30,0	0,0	0,0	40,0
14	Полиморфизмы GSTT1+EPHX1	4	2,7	0,2512 [0,2346 ÷ 0,2643]	0,2294	0,2660	100,0	75,0	0,0	0,0
15	Полиморфизмы GSTT1+CYP2E1	3	2,0	0,1819 [0,1514 ÷ 0,2832]	0,1514	0,2832	33,3	33,3	0,0	0,0
16	Полиморфизмы EPHX1+CYP2E1	3	2,0	0,2222 [0,1839 ÷ 0,2237]	0,1839	0,2237	66,7	0,0	0,0	0,0
17	Полиморфизмы GSTM1+GSTT1+EPHX1	4	2,7	0,2597 [0,1550 ÷ 0,4383]	0,1272	0,5401	50,0	50,0	0,0	25,0
18	Полиморфизмы GSTM1+GSTT1+CYP2E1	3	2,0	0,1869 [0,1455 ÷ 0,1930]	0,1455	0,1930	0,0	0,0	0,0	33,3
19	Полиморфизмы GSTT1+EPHX1+CYP2E1	4	2,7	0,2723 [0,2082 ÷ 0,3128]	0,1778	0,3195	75,0	75,0	0,0	0,0
20	Полиморфизмы более 1 гена	39	26,0	0,1930 [0,1617 ÷ 0,2385]	0,1325	0,3061	46,2	23,1	0,0	17,9
21	Полиморфизмы 2 генов	28	18,7	0,1944 [0,1565 ÷ 0,2325]	0,1325	0,2626	46,4	17,9	0,0	17,9
22	Полиморфизм 3 генов	11	7,3	0,1930 [0,1778 ÷ 0,3195]	0,1455	0,3366	45,5	36,4	0,0	18,2
23	Нет полиморфизмов GSTM1	95	63,3	0,1310 [0,0935 ÷ 0,1829]	0,0718	0,2398	22,1	10,5	15,8	63,2
24	Нет полиморфизма GSTT1	115	76,7	0,1363 [0,1013 ÷ 0,1872]	0,0773	0,2222	18,3	4,3	13,0	57,4
25	Нет полиморфизма EPHX1	117	78,0	0,1414 [0,1025 ÷ 0,1869]	0,0773	0,2225	17,1	4,3	12,8	57,3
26	Нет полиморфизма CYP2E1	135	90,0	0,1446 [0,1084 ÷ 0,2000]	0,0812	0,2378	23,7	8,9	11,1	50,4

У экспонированных лиц из группы наблюдения, в генотипе которых присутствовал полиморфизм хотя бы одного изучаемого гена, хлороформ определялся в концентрациях от 0,1025 до 0,5401 нг/мл, Me = 0,1892 нг/мл [0,1495; 0,2281], P90 – 0,2660 нг/мл. У экспонированных лиц без изучаемых полиморфизмов генов в генотипе концентрации хлороформа находились в диапазоне от 0,0321 до 0,2087 нг/мл, Me = 0,1082 нг/мл [0,0822; 0,1341], P90 – 0,1568 нг/мл. Оценка достоверности установленных различий в содержании хлороформа в крови между подгруппами с наличием полиморфизмов генов и их комбинаций (№ 3–22) и подгруппой с отсутствием полиморфизмов (подгруппа № 2) по U-критерию Манна – Уитни показала, что различия статистически значимы ($p < 0,01$) для всех групп, за исключением подгруппы № 7 «полиморфизм CYP2E1 (моно)» (двустороннее $p > 0,05$), что

может быть обусловлено малочисленностью данной группы. Дополнительно проведена оценка значимости различий между подгруппами с наличием полиморфизмов (№ 3–22) и подгруппами с отсутствием соответствующих полиморфизмов или их комбинаций (подгруппы № 23–26 и еще 16 подгрупп с отсутствием комбинаций полиморфизмов), различия статистически значимы для подгрупп № 3–6, 8–11, 14, 19–22 ($p < 0,05$) и статистически не значимы для подгрупп № 7, 12–13, 15–18 ($p > 0,05$).

Сравнение различий между 12 основными подгруппами (№ 2, 4–7, 12–19) методом Краскела – Уоллиса и медианным тестом показало их статистическую значимость: $H(12, N+150) = 80,5$, $p < 0,01$, $\chi^2 = 63,5$, $ss = 12$, $p < 0,01$ (с поправкой Бонферрони). Парные сравнения 16 основных подгрупп (№ 4–19) с использованием теста Манна – Уитни (всего 99 пар сравнения) позволили установить статистически

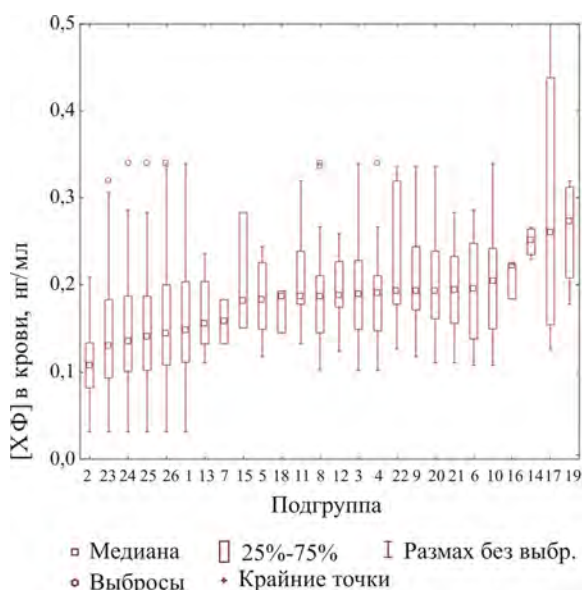


Рис. 1. Диаграмма размаха для содержания хлороформа в крови волонтеров группы наблюдения в зависимости от наличия изучаемых полиморфизмов генов ферментов системы детоксикации ксенобиотиков CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 (подгруппы приведены в последовательности, отражающей возрастание значений медиан концентраций)

значимые различия между уровнями содержания хлороформа в крови волонтеров в следующих подгруппах: № 4 и 14 ($U = 10$; $Z = -2,66$; $p < 0,01$), № 4 и 19 ($U = 22$; $Z = -2,00$; $p < 0,05$), № 5 и 14 ($U = 3$; $Z = -2,24$; $p < 0,05$), № 12 и 14 ($U = 3$; $Z = -2,12$; $p < 0,05$), № 13 и 14 ($U = 1$; $Z = -2,62$; $p < 0,01$), № 13 и № 19 ($U = 4$; $Z = -2,19$; $p < 0,05$), № 13 и 9 ($U = 100$; $Z = -2,03$; $p < 0,05$), № 8 и 14 ($U = 22$; $Z = -2,64$; $p < 0,01$), № 8 и 19 ($U = 44$; $Z = -1,97$; $p < 0,05$). При этом уровни содержания хлороформа в крови (по медиане) были ниже в подгруппе № 4 (полиморфизм GSTM1 (моно)) на 32 и 43,1 % в сравнении с подгруппами № 14 (полиморфизмы GSTT1+EPHX1) и № 19 (полиморфизмы GSTT1+EPHX1+CYP2E1) соответственно, ниже в группе – № 13 (полиморфизмы GSTM1+EPHX1) – на 24,1; 61,5 и 75,0 %, чем в подгруппах № 9 (полиморфизм GSTT1 (не только моно)), № 14 (полиморфизмы GSTT1+EPHX1) и № 19 (полиморфизмы GSTT1+EPHX1+CYP2E1) соответственно, а также в подгруппе № 8 (полиморфизм GSTM1 (не только моно)) – на 34,4 и 45,7 %, чем в подгруппах № 14 и 19. Концентрации хлороформа в крови экспонированных лиц выше в подгруппе № 14 в сравнении с подгруппами № 4, 5, 12, 13 и 8 от 23,2 до 38,1 %, а также в подгруппе № 19 в сравнении с подгруппами № 4, 8 и 13 – на 30,2–42,9 % (рис. 2).

Проведен анализ различий между уровнями содержания хлороформа в крови в зависимости от наличия / отсутствия полиморфизма конкретного гена (результаты представлены на рис. 3). Наличие полиморфизмов генов GSTT1 и EPHX1, а также их одновременное присутствие отражаются на уровнях

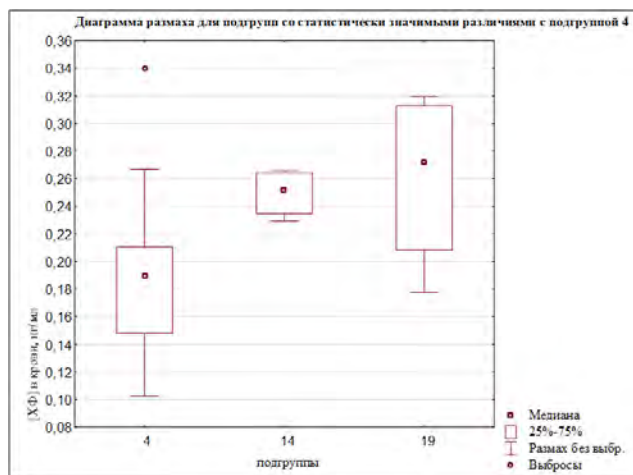
концентраций в сторону их увеличения (подгруппы № 10, 14, 17, 19).

Выполнен сравнительный анализ распределения проб с различными уровнями содержания хлороформа в крови ($< P10$, $< P25$, $\geq P75$, $\geq P90$ группы наблюдения) в подгруппах. Показано, что к подгруппе № 2 «нет полиморфизмов» относились все пробы с содержанием хлороформа в крови $< P10$ (0,0819 нг/мл) (24,2 % проб в подгруппе) и 92,1 % проб с содержанием хлороформа $< P25$ (0,1118 нг/мл) (56,5 % по подгруппе). В то время как в подгруппе № 3 «есть полиморфизмы» доля проб с содержанием хлороформа $< P25$ составила в 2 раза меньше – 23,9 %.

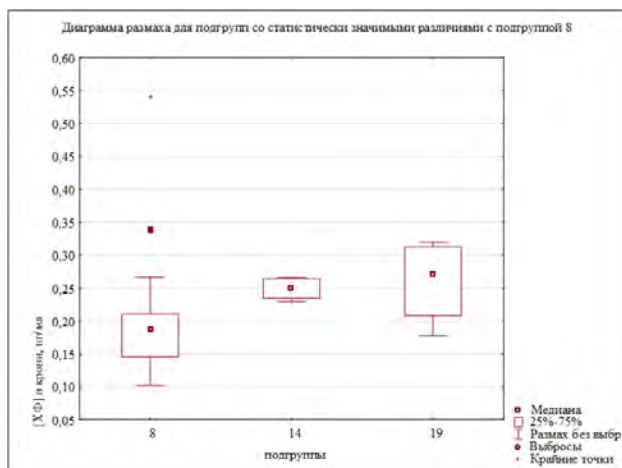
В группе наблюдения из проб крови с содержанием хлороформа \geq верхнего квартиля ($P75$) (0,2035 нг/мл) 44,7 % приходилось на лиц с полиморфизмами генов GSTT1 или GSTM1, 47,4 % – с полиморфизмами EPHX1, 15,8 % – CYP2E1, и только в 7,9 % изучаемые полиморфизмы отсутствовали. Наибольший удельный вес проб с содержанием хлороформа $\geq P75$ отмечался в подгруппах № 5 «полиморфизм GSTT1 (моно)» (44,4 %), № 9 «полиморфизм GSTT1 (не только моно)» – 48,6 %, № 6 «полиморфизм EPHX1 (моно)» и № 17 «полиморфизмы GSTM1+GSTT1+EPHX1» – 50 %, № 10 «полиморфизм EPHX1 (не только моно)» – 54,5 %, № 3 «есть полиморфизмы» – 60,2 %, № 16 «полиморфизмы EPHX1+CYP2E1» – 66,7 %, № 19 «GSTT1+EPHX1+CYP2E1» – 75 %, № 14 «полиморфизмы GSTT1+EPHX1» – 100 %. При этом во всех подгруппах с долей проб $\geq P75$ 50 % и более в генотипах присутствовали полиморфизмы гена EPHX1.

Все пробы с содержанием хлороформа в крови $\geq P90$ (0,2392 нг/мл) соответствовали лицам с наличием в генотипе полиморфизмов, из них 66,7 % имели полиморфизмы генов GSTM1 или EPHX1, 33,3 % – полиморфизмы GSTT1, 20,0 % – CYP2E1 (соответственно 75 % проб подгрупп № 13 «GSTT1+EPHX1» и № 19 «GSTT1+EPHX1+CYP2E1», 50 % проб подгруппы № 17 «GSTM1+GSTT1+EPHX1», 37,5 % проб подгруппы № 6 «полиморфизм EPHX1 (моно)»).

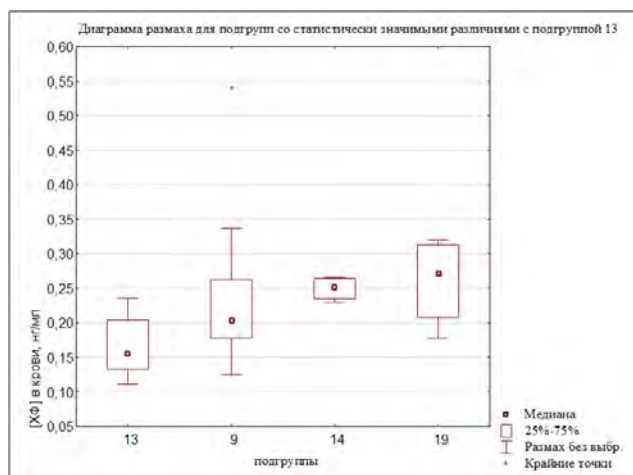
Расчет отношений шансов (OR) для наблюдаемой популяции показал (табл. 4), что для экспонированных лиц с наличием в генотипе исследуемых полиморфизмов генов (их комбинаций) относительные шансы (OR) содержания в крови хлороформа в концентрации $\geq P75$ значительно выше, чем у лиц без полиморфизмов ($OR = 29,8$; 95 % ДИ: 8,7–102,5). В зависимости от наличия конкретных полиморфизмов отношение шансов варьируется от 8,4 раза (подгруппа № 4 «полиморфизм GSTM1 (моно)») до 59 раз (подгруппа № 19 «GSTT1+EPHX1+CYP2E1») в сравнении с отсутствием в генотипе изучаемых полиморфизмов. Исключение – подгруппы № 7 «полиморфизм CYP2E1 (моно)» и № 18 «полиморфизмы GSTM1+GSTT1+CYP2E1» (концентрация хлороформа $< P75$). Наблюдаемые зависимости статистически значимы ($p < 0,05$) за исключением



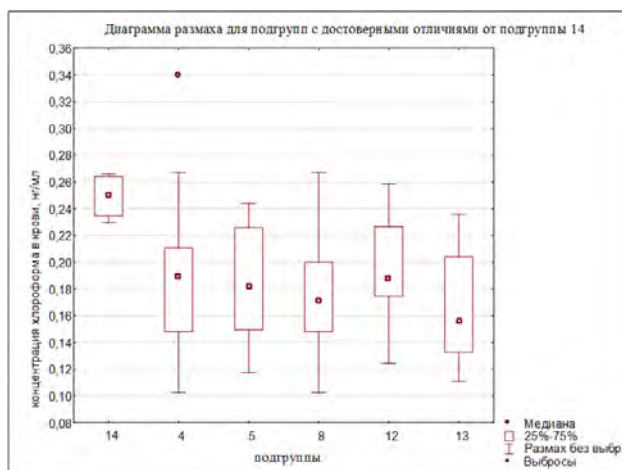
а



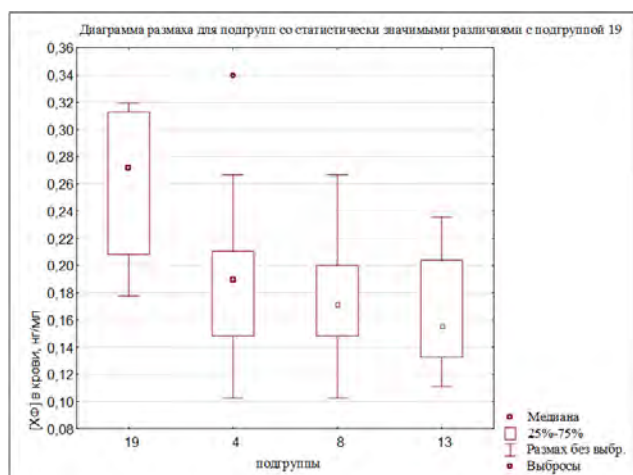
б



в



г



д

Рис. 2. Уровни хлороформа в крови добровольцев группы наблюдения: диаграммы размаха для подгрупп со статистически значимыми различиями: а – с подгруппой № 4; б – с подгруппой № 8; в – с подгруппой № 13; г – с подгруппой № 14; д – с подгруппой № 19

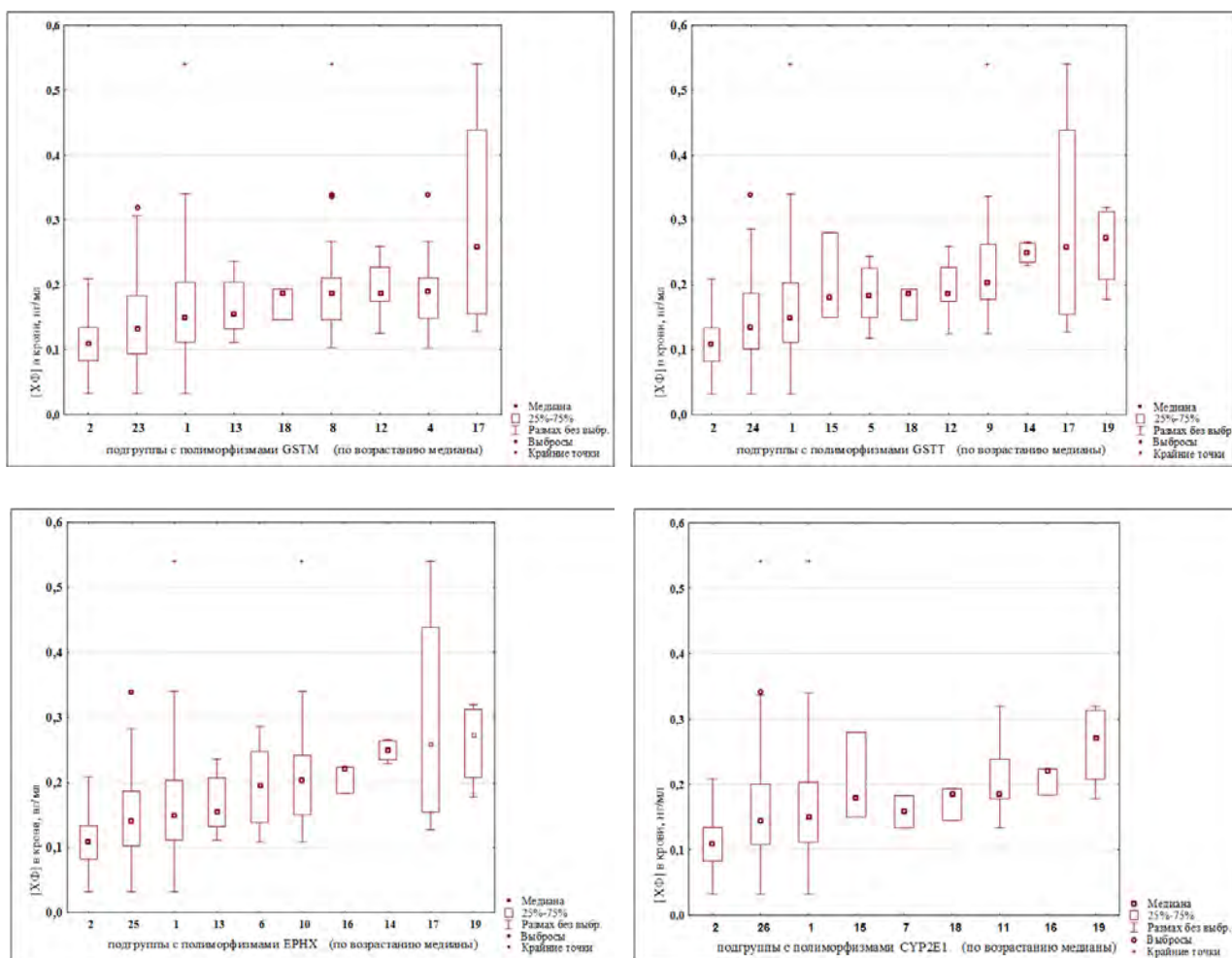


Рис. 3. Уровни хлороформа в крови добровольцев группы наблюдения: диаграммы размаха для подгрупп с наличием / отсутствием полиморфизмов генов CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 (последовательности подгрупп представлены возрастанию значений медиан концентраций)

подгруппы № 15. При этом наиболее высокая вероятность того, что в крови экспонированного лица хлороформ содержится в относительно более высокой концентрации ($\geq P75$), отмечается при наличии в генотипе полиморфизма гена EPHX1, особенно в сочетании с полиморфизмом гена GSTT1 (различия по всем комбинациям статистически значимы, $p < 0,05$) (табл. 4).

Выводы. В группе наблюдения частота генотипов полиморфного локуса C1091T гена CYP2E1 составила 10 %, встречаемости нулевых генотипов GSTM1 и GSTT1 – 36,7 и 23,3 % соответственно, полиморфизма 4-го экзона A415G гена EPHX1 – 15,7 % (мутантных гомозигот GG – 9,3 %, гетерозиготного генотипа AG – 12,7 %).

Наличие в генотипе изученных полиморфизмов (A415G гена EPHX1, C1091T гена CYP2E1, нулевые мутации генов глутатионтрансферазы GSTT1 и GSTM1) ассоциировано с замедлением выведения и биотрансформации хлороформа, его накоплением в организме и повышением равновесных концентраций хлороформа в крови населения, подвергавшегося длительному воздействию побочных продуктов дезин-

фекции с водой. При содержании хлороформа в воде в пределах ПДК ($0,2 \text{ мг/дм}^3$) концентрации хлороформа в крови экспонированного населения составили: $Me = 0,1892 \text{ нг/мл}$ [$0,1495$; $0,2281$] у лиц с наличием полиморфизма / полиморфизмов и $Me = 0,1082 \text{ нг/мл}$ [$0,0822$; $0,1341$] в группе с нормальными генотипами анализируемых генов ($U = 492$; $Z = 8,53$; $p < 0,0000001$). При этом концентрации хлороформа в крови (по медиане) были выше на 80,4 % и более при наличии в генотипе полиморфизма A415G гена EPHX1, на 68,2 % и более – нулевого аллеля гена GSTT1, на 43,8 % и более – нулевого аллеля гена GSTM1 (различия статистически значимы при $p < 0,01$).

Для экспонированных лиц с наличием в генотипе исследуемых полиморфизмов генов (их комбинаций) относительные шансы (OR) содержания в крови хлороформа в концентрации $\geq P75$ значительно выше, чем у лиц без полиморфизмов (в 29,8 раза). Присутствие полиморфизма гена EPHX1 существенно увеличивает вероятность содержания хлороформа в крови в более высокой концентрации ($\geq P75$, $\geq P90$), особенно в сочетании с полиморфизмом гена GSTT1.

Таблица 4

Отношения шансов (*OR*) для полиморфных генов и их комбинаций для концентраций $\geq P75$ содержания хлороформа в крови

Подгруппа по наличию / отсутствию мутантных аллелей (полиморфизмов) (<i>пояснение</i>)	<i>OR</i> (95 % ДИ) (для проб с концентрациями хлороформа в крови $\geq P75$ с полиморфизмами к таковым и без полиморфизмов)	Отношение рисков (<i>RR</i>)
3. Есть полиморфизмы	29,8 (8,7–102,5)	12,4
4. Полиморфизм GSTM1 (<i>моно</i>)	8,4 (21–34,1)	6,2
5. Полиморфизм GSTT1 (<i>моно</i>)	15,7 (2,7–90,8)	9,2
6. Полиморфизм EPHX1 (<i>моно</i>)	19,7 (3,2–119,9)	10,3
7. Полиморфизм CYP2E1 (<i>моно</i>)	0*	0,0
8. Полиморфизм GSTM1 (<i>не только моно</i>)	8,8 (2,4–32,1)	6,4
9. Полиморфизм GSTT1 (<i>не только моно</i>)	18,6 (4,9–70,7)	10,0
10. Полиморфизм EPHX1 (<i>не только моно</i>)	23,6 (6,1–90,8)	11,3
11. Полиморфизм CYP2E1 (<i>не только моно</i>)	13,1 (2,8–62,0)	8,3
12. Полиморфизмы GSTM1+GSTT1	11,8 (1,9–74,5)	7,8
13. Полиморфизмы GSTM1+EPHX1	8,4 (1,4–50,1)	6,2
14. Полиморфизмы GSTT1+EPHX1	–**	20,7
15. Полиморфизмы GSTT1+CYP2E1	9,8 (0,7–141,4)***	6,9
16. Полиморфизмы EPHX1+CYP2E1	39,3 (2,7–565,8)	13,8
17. Полиморфизмы GSTM1+GSTT1+EPHX1	19,7 (2,0–191,8)	10,3
18. Полиморфизмы GSTM1+GSTT1+CYP2E1	0*	0,0
19. Полиморфизмы GSTT1+EPHX1+CYP2E1	59,0 (4,6–750,5)	15,5
20. Полиморфизмы более 1 гена	16,9 (4,5–63,1)	9,5
21. Полиморфизмы двух генов	51,1 (10,8–241,5)	14,9
22. Полиморфизмы трех генов	24,6 (4,3–141,9)	11,5

Примечание: * – в подгруппе с наличием данных полиморфизмов все пробы крови содержали хлороформ ниже $P75$, ** – ОШ невозможно рассчитать, поскольку в подгруппе с наличием полиморфизмов все пробы содержат хлороформ $> P75$, *** – установленные различия недостоверны, $p > 0,05$.

Установленные особенности позволяют рассматривать гетеро- и гомозиготные полиморфные генотипы AG/GG по гену EPHX1, CT/TT по гену CYP2E1, а также наличие нулевого аллеля в генах GSTT1 и GSTM1 в качестве факторов генетической предрасположенности к накоплению хлороформа в организме, что способствует повышению вероятности реализации рисков здоровью, ассоциированных с хроническим воздействием данного побочного продукта дезинфекции. Учитывая вышеизложенное, указанные полиморфизмы могут выступать в качестве биомаркеров индивидуальной чувствительности при оценке подверженности населения воздействию хлороформа, поступающего в организм с водой централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения, и применяться для совершенствования мер профилактики.

В качестве наиболее информативных биомаркеров чувствительности при оценке рисков, ассоциированных с воздействием хлороформа на уровнях, не

превышающих ПДК в воде, предлагается использовать полиморфизм A415G гена EPHX1 и делецию гена глутатионтрансферазы GSTT1, а также их комбинации, в том числе с делецией гена GSTM1 и / или полиморфизмом C1091T гена CYP2E1.

Перспективным направлением дальнейших исследований представляется изучение ассоциаций между воздействием тригалометанов и бременем патогенетически обусловленных заболеваний с учетом генетической восприимчивости популяции.

Финансирование. Работа выполнялась в рамках задания 01.01. «Разработать метод гигиенической оценки летучих химических веществ в питьевой воде» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (рег. № НИОКР 20190177).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Guidelines for Drinking-water Quality, 4th ed. with adds. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 564 p.
- Sharma V.K., Zboril R., McDonald T.J. Formation and toxicity of brominated disinfection byproducts during chlorination and chloramination of water: a review // J. Environ. Sci. Health B. – 2014. – Vol. 49, № 3. – P. 212–228. DOI: 10.1080/03601234.2014.858576
- Егорова Н.А., Букшук А.А., Красовский Г.Н. Гигиеническая оценка продуктов хлорирования питьевой воды с учетом множественности путей поступления в организм // Гигиена и санитария. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 18–24.
- EPA/600/R-06/087. Exposures and internal doses of trihalomethanes in humans: multi-route contributions from drinking water [Электронный ресурс]. – URL: <http://nepis.epa.gov/Adobe/PDF/.pdf> (дата обращения: 15.01.2018).

5. Kujlu R., Mahdavianpour M., Ghanbari F. Multi-route human health risk assessment from trihalomethanes in drinking and non-drinking water in Abadan, Iran // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2020. – Vol. 27. – P. 42621–42630.
6. Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe: HIWATE / M.J. Nieuwenhuijsen, R. Smith, S. Golfopoulos, N. Best, J. Bennett, G. Aggazzotti, E. Righi, G. Fantuzzi [et al.] // *J. Water Health*. – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 185–207. DOI: 10.2166/wh.2009.073
7. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection byproducts in drinking water: a review and roadmap for research / S.D. Richardson, M.J. Plewa, E.D. Wagner, R. Schoeny, D.M. Demarini // *Mutat. Res.* – 2007. – Vol. 636, № 1–3. – P. 178–242. DOI: 10.1016/j.mrrev.2007.09.001
8. К вопросу об образовании побочных продуктов дезинфекции питьевой воды (регламентируемых и эмерджентных), их генотоксических и канцерогенных свойствах: обзор проблемы и направления дальнейших исследований / Е.В. Дроздова, В.В. Бурая, В.В. Гирина, Т.З. Суровец, А.В. Фираго // *Здоровье и окружающая среда*. – 2016. – № 26. – С. 12–16.
9. Tellez Tovar S.S., Rodriguez Susa M. Cancer risk assessment from exposure to trihalomethanes in showers by inhalation // *Environ. Res.* – 2021. – Vol. 196. – P. 110401. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110401
10. Trihalomethanes in Drinking Water and Bladder Cancer Burden in the European Union / I. Evlampidou, L. Font-Ribera, D. Rojas-Rueda, E. Gracia-Lavedan, N. Costet, N. Pearce, P. Vineis, J.J.K. Jaakkola [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2020. – Vol. 128, № 1. – P. 17001. DOI: 10.1289/EHP4495
11. Colorectal cancer and long-term exposure to trihalomethanes in drinking water: a multicenter case-control study in Spain and Italy / C.M. Villanueva, E. Gracia-Lavedan, C. Bosetti, E. Righi [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2017. – Vol. 125, № 1. – P. 56–65. DOI: 10.1289/EHP155
12. Экспериментальные модели хронической патологии животных для оценки рисков здоровью чувствительных групп населения / Е.В. Дроздова, С.И. Сычик, В.А. Грынчак, С.Н. Рябцева // *Анализ риска здоровью*. – 2022. – № 2. – С. 185–195. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.17
13. Household exposures to drinking water disinfection by-products: whole blood trihalomethane levels / L.C. Backer, D.L. Ashley, M.A. Bonin, F.L. Cardinali, S.M. Kieszak, J.V. Wooten // *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 10, № 4. – P. 321–326. DOI: 10.1038/sj.jea.7500098
14. Опыт установления и доказывания вреда здоровью населения вследствие потребления питьевой воды, содержащей продукты гиперхлорирования / Н.В. Зайцева, И.В. Май, С.В. Клейн, Э.В. Седусова // *Здоровье населения и среда обитания* – ЗНиСО. – 2015. – Т. 273, № 12. – С. 16–18.
15. Биохимические маркерные показатели негативных эффектов у детей при воздействии хлорорганических соединений с питьевой водой / М.А. Землянова, О.В. Пустовалова, Д.Л. Мазунина, А.С. Сбоев // *Гигиена и санитария*. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 97–101. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-97-101
16. Четверкина К.В. К установлению реперного уровня содержания хлороформа в крови детского населения // *Анализ риска здоровью*. – 2018. – № 3. – С. 85–93. DOI: 10.21668/health.risk/2018.3.09
17. Human exposure assessment for DBPs: factors influencing blood trihalomethane levels / B.C. Blount, L.L. Aylward, J. Lakind, L.S. Backer, S.M. Hays // *Encyclopedia of Environmental Health*. – 2011. – Vol. 3. – P. 100–107. DOI: 10.1016/B978-0-444-52272-6.00103-3
18. Changes in blood trihalomethane concentrations resulting from differences in water quality and water use activities / D.L. Ashley, B.C. Blount, P.C. Singer, E. Depaz, C. Wilkes, S. Gordon, C. Lyu, J. Masters // *Arch. Environ. Occup. Health*. – 2005. – Vol. 60, № 1. – P. 7–15. DOI: 10.3200/AEOH.60.1.7-15
19. Influence of tap water quality and household water use activities on indoor air and internal dose levels of trihalomethanes / J.R. Nuckols, D.L. Ashley, C. Lyu, S.M. Gordon, A.F. Hinckley, P. Singer // *Environ. Health Perspect.* – 2005. – Vol. 113, № 7. – P. 863–870. DOI: 10.1289/ehp.7141
20. Exogenous and Endogenous Determinants of Blood Trihalomethane Levels after Showering / L.C. Backer, Q. Lan, B.C. Blount, J.R. Nuckols [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2008. – Vol. 116, № 1. – P. 57–63. DOI: 10.1289/ehp.10049
21. Predictors of blood trihalomethane concentrations in NHANES 1999–2006 / A.M. Riederer, R. Dhingra, B.C. Blount, K. Steenland // *Environ. Health Perspect.* – 2014. – Vol. 122, № 7. – P. 695–702. DOI: 10.1289/ehp.1306499
22. Xenobiotic sensor- and metabolism-related gene variants in environmental sensitivity-related illnesses: a survey on the Italian population / D. Caccamo, E. Cesareo, S. Mariani, D. Raskovic [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 831969. DOI: 10.1155/2013/831969
23. FOXE1 polymorphisms and chronic exposure to nitrates in drinking water cause metabolic dysfunction, thyroid abnormalities, and genotoxic damage in women / D.D. Gandarilla-Esparza, E.Y. Calleros-Rincón, H.M. Macias, M.F. González-Delgado [et al.] // *Genet. Mol. Biol.* – 2021. – Vol. 44, № 3. – P. e20210020. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2021-0020
24. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes / R. Thier, T. Brüning, P.H. Roos, H.-P. Rihs [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health*. – 2003. – Vol. 206, № 3. – P. 149–171. DOI: 10.1078/1438-4639-00209
25. Autrup H. Genetic polymorphisms in human xenobiotic metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response // *Mutat. Res.* – 2000. – Vol. 464, № 1. – P. 65–76. DOI: 10.1016/s1383-5718(99)00167-9
26. DNA methylation levels and long-term trihalomethane exposure in drinking water: an epigenome-wide association study / L.A. Salas, M. Bustamante, J.R. Gonzalez, E. Gracia-Lavedan [et al.] // *Epigenetics*. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. 650–661. DOI: 10.1080/15592294.2015.1057672
27. Drinking Water Disinfection By-products, Genetic Polymorphisms, and Birth Outcomes in a European Mother-Child Cohort Study / M. Kogevinas, M. Bustamante, E. Gracia-Lavedan, F. Ballester [et al.] // *Epidemiology*. – 2016. – Vol. 27, № 6. – P. 903–911. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000544
28. Polymorphisms in GSTT1, GSTZ1, and CYP2E1, Disinfection By-products, and Risk of Bladder Cancer in Spain / K.P. Cantor, C.M. Villanueva, D.T. Silverman, J.D. Figueroa [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2010. – Vol. 118, № 11. – P. 1545–1550. DOI: 10.1289/ehp.1002206
29. Infante-Rivard C. Drinking water contaminants, gene polymorphisms, and fetal growth // *Environ. Health Perspect.* – 2004. – Vol. 112, № 11. – P. 1213–1216. DOI: 10.1289/ehp.7003

30. Effect modification of CYP2E1 and GSTZ1 genetic polymorphisms on associations between prenatal disinfection by-products exposure and birth outcomes / B. Zhou, P. Yang, Y.-J. Gong, Q. Zeng, W.-Q. Lu, X.-P. Miao // Environ. Pollut. – 2018. – Vol. 243, Pt B. – P. 1126–1133. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.09.083
31. Prenatal exposure to drinking-water chlorination by-products, cytochrome P450 gene polymorphisms and small-for-gestational-age neonates / S.G. Bonou, P. Levallois, Y. Giguère, M. Rodriguez, A. Bureau // Reprod. Toxicol. – 2017. – Vol. 73. – P. 75–86. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.07.019
32. Interactions between CYP2E1, GSTZ1 and GSTT1 polymorphisms and exposure to drinking water trihalomethanes and their association with semen quality / P. Yang, Q. Zeng, W.-C. Cao, Y.-X. Wang [et al.] // Environ. Res. – 2016. – Vol. 147. – P. 445–452. DOI: 10.1016/j.envres.2016.03.009
33. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations / S. Garte, L. Gaspari, A.K. Alexandrie, C. Ambrósone [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2001. – Vol. 10, № 12. – P. 1239–1248.
34. Содержание хлороформа в крови населения как биомаркер экспозиции побочными продуктами дезинфекции питьевой воды / Е.В. Дроздова, С.И. Сычик, В.Э. Сяхович, Е.Н. Походня [и др.] // Медицинский журнал. – 2023. – Т. 83, № 1. – С. 23–32. DOI: 10.51922/1818-426X.2023.1.23

Полиморфные варианты генов ферментов системы детоксикации ксенобиотиков CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 как биомаркеры чувствительности к экспозиции побочными продуктами водоподготовки (на примере хлороформа) / Е.В. Дроздова, Е.В. Колеснева, В.Э. Сяхович, Н.А. Долгина // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 157–170. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.15

UDC 614.777-047.36

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.15.eng



Research article

POLYMORPHISMS OF XENOBIOTIC METABOLISM ENZYME GENES CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 AS BIOMARKERS OF SENSITIVITY TO EXPOSURE TO WATER DISINFECTION BYPRODUCTS (USING CHLOROFORM AS AN EXAMPLE)

E.V. Drozdova¹, E.V. Kolesneva¹, V.E. Syakhovich², N.A. Dalhina¹

¹Scientific and Practical Center for Hygiene, 8 Akademicheskaya Str., Minsk, 220012, Republic of Belarus

²National Anti-Doping Laboratory, 31 ag. Lesnoi, Minsk region, 223040, Republic of Belarus

Chloroform accumulation in the body and the increase in its steady-state concentrations in blood of exposed people have been established to be associated with polymorphisms of enzyme genes in a genotype involved in metabolism of water disinfection byproducts (A415G of EPHX1 gene, C1091T of CYP2E1 gene, zero mutations of GSTT1 and GSTM1 genes) ($p < 0.000001$). These polymorphisms in a genotype correlate with higher chloroform levels in blood of people consuming chlorinated drinking water: by 43.8 % and higher for GSTM1 gene polymorphism; by 68.2 % and higher for GSTT1; by 80.4 % and higher for EPHX1 ($p < 0.01$). EPHX1 genetic polymorphism makes chloroform accumulation much more probable (levels in blood $\geq P75$), which is the most pronounced when combined with GSTT1 genetic polymorphism.

The study results allow us to consider hetero- and homozygous polymorphic genotypes AG/GG for the EPHX1 gene, CT/TT for the CYP2E1 gene, and the null allele in the GSTT1 and GSTM1 genes as genetic predisposition factors for chloroform accumulation in the body. This increases the probability of health outcomes associated with chronic exposure to this disinfection byproduct.

The A415G polymorphism of the EPHX1 gene and null alleles of GSTT1 gene, their combinations including the combination with the null allele of the GSTM1 gene and/or the C1091T polymorphism of the CYP2E1 gene can be used as the most informative biomarkers of sensitivity when assessing risks associated with exposure to trihalomethanes (chloroform) at levels not exceeding MPC in water.

Keywords: CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 genes, disinfection byproducts, drinking water, gene polymorphism, biomonitoring, health risk assessment, biomarkers of susceptibility.

© Drozdova E.V., Kolesneva E.V., Syakhovich V.E., Dalhina N.A., 2023

Elena V. Drozdova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director for Science (e-mail: drozdovaev@mail.ru; tel.: +7 (017) 370-50-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3032-0895>).

Ekaterina V. Kolesneva – Senior Researcher at the Laboratory of Industrial Toxicology (e-mail: kolesneva_kate@mail.ru; tel.: +375-17-388-48-22; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1605-4786>).

Vitaly E. Syakhovich – Head of the Research Laboratory (e-mail: rlab.head@antidoping.by; tel.: +375-17-265-58-88; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2558-6824>).

Natallia A. Dalhina – Researcher (e-mail: dlginan@rambler.ru; tel.: +375-17-351-23-84; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4012-2507>).

References

- Guidelines for drinking-water quality, 4th ed. with add. Geneva, WHO, 2017, 564 p.
- Sharma V.K., Zboril R., McDonald T.J. Formation and toxicity of brominated disinfection byproducts during chlorination and chloramination of water: a review. *J. Environ. Sci. Health B*, 2014, vol. 49, no. 3, pp. 212–228. DOI: 10.1080/03601234.2014.858576
- Egorova N.A., Bukshuk A.A., Krasovskiy G.N. Hygienic assessment of drinking water chlorination by-products in view of multi-route exposure. *Gigiena i sanitariya*, 2013, vol. 92, no. 2, pp. 18–24 (in Russian).
- EPA/600/R-06/087. Exposures and internal doses of trihalomethanes in humans: multi-route contributions from drinking water. Available at: <http://nepis.epa.gov/Adobe/PDF/.pdf> (January 15, 2018).
- Kujlu R., Mahdavianpour M., Ghanbari F. Multi-route human health risk assessment from trihalomethanes in drinking and non-drinking water in Abadan, Iran. *Environmental Science and Pollution Research*, 2020, vol. 27, pp. 42621–42630.
- Nieuwenhuijsen M.J., Smith R., Goufopoulos S. [et al.]. Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe: HIWATE. *J. Water Health*, 2009, vol. 7, no 2, pp. 185–207. DOI: 10.2166/wh.2009.073
- Richardson S.D., Plewa M.J., Wagner E.D., Schoeny R., DeMarini D.M. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection byproducts in drinking water: a review and roadmap for research. *Mutat. Res.*, 2007, vol. 636, no. 1–3, pp. 178–242. DOI: 10.1016/j.mrrev.2007.09.001
- Drozdova E.V., Buraya V.V., Girina V.V., Suravets T.Z., Firago A.V. On the formation of drinking water disinfection by-products (regulated and emergent), their genotoxicity and carcinogenic effects: review and perspectives for further studies. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*, 2016, no. 26, pp. 12–16 (in Russian).
- Tellez Tovar S.S., Rodriguez Susa M. Cancer risk assessment from exposure to trihalomethanes in showers by inhalation. *Environ. Res.*, 2021, vol. 196, pp. 110401. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110401
- Evlampidou I., Font-Ribera L., Rojas-Rueda D., Gracia-Lavedan E. [et al.]. Trihalomethanes in Drinking Water and Bladder Cancer Burden in the European Union. *Environ. Health Perspect.*, 2020, vol. 128, no. 1, pp. 17001. DOI: 10.1289/EHP4495
- Villanueva C.M., Gracia-Lavedan E., Bosetti C., Righi E. [et al.]. Colorectal cancer and long-term exposure to trihalomethanes in drinking water: a multicenter case-control study in Spain and Italy. *Environ. Health Perspect.*, 2017, vol. 125, no. 1, pp. 56–65. DOI: 10.1289/EHP155
- Drozdova E.V., Sychik S.I., Hrynychak V.A., Rjabceva S.N. Experimental models of animal chronic pathology in assessing health risks for sensitive population groups. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 2, pp. 185–195. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.17.eng
- Backer L.C., Ashley D.L., Bonin M.A., Cardinali F.L. [et al.]. Household exposures to drinking water disinfection by-products: whole blood trihalomethane levels. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.*, 2000, vol. 10, no. 4, pp. 321–326. DOI: 10.1038/sj.jea.7500098
- Zaitseva N.V., May I.V., Klein S.V., Sedusova E.V. An experience of establishing and proving of harm to the public health caused by consumption of drinking water containing hyperchlorination products. *ZNiSO*, 2015, vol. 273, no. 12, pp. 16–18 (in Russian).
- Zemlyanova M.A., Pustovalova O.V., Mazunina D.L., Sbov A.S. Biochemical marker indices of negative impacts in children under the exposure to the chlororganic compounds with drinking water. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 97–101. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-97-101 (in Russian).
- Chetverkina K.V. On determination of reference chloroform content in children's blood. *Health Risk Analysis*, 2018, no. 3, pp. 85–93. DOI: 10.21668/health.risk/2018.3.09.eng
- Blount B.C., Aylward L.L., Kind J.S., Backer L.S., Hays S.M. Human exposure assessment for DBPs: factors influencing blood trihalomethane levels. *Encyclopedia of Environmental Health*, 2011, vol. 3, pp. 100–107. DOI: 10.1016/B978-0-444-52272-6.00103-3
- Ashley D.L., Blount B.C., Singer P.C. [et al.]. Changes in blood trihalomethane concentrations resulting from differences in water quality and water use activities. *Arch. Environ. Occup. Health*, 2005, vol. 60, no. 1, pp. 7–15. DOI: 10.3200/AEOH.60.1.7-15
- Nuckols J.R., Ashley D.L., Lyu C., Gordon S.M. [et al.]. Influence of tap water quality and household water use activities on indoor air and internal dose levels of trihalomethanes. *Environ. Health Perspect.*, 2005, vol. 113, no. 7, pp. 863–870. DOI: 10.1289/ehp.7141
- Backer L.C., Lan Q., Blount B.C., Nuckols J.R. [et al.]. Exogenous and Endogenous Determinants of Blood Trihalomethane Levels after Showering. *Environ. Health Perspect.*, 2008, vol. 116, no. 1, pp. 57–63. DOI: 10.1289/ehp.10049
- Riederer A.M., Dhingra R., Blount B.C., Steenland K. Predictors of blood trihalomethane concentrations in NHANES 1999–2006. *Environ. Health Perspect.*, 2014, vol. 122, no. 7, pp. 695–702. DOI: 10.1289/ehp.1306499
- Caccamo D., Cesareo E., Mariani S., Raskovic D. [et al.]. Xenobiotic Sensor- and Metabolism-Related Gene Variants in Environmental Sensitivity-Related Illnesses: A Survey on the Italian Population. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2013, vol. 2013, pp. 831969. DOI: 10.1155/2013/831969
- Gandarilla-Esparza D.D., Calleros-Rincón E.Y., Macías H.M., González-Delgado M.F. [et al.]. FOXE1 polymorphisms and chronic exposure to nitrates in drinking water cause metabolic dysfunction, thyroid abnormalities, and genotoxic damage in women. *Genet. Mol. Biol.*, 2021, vol. 44, no. 3, pp. e20210020. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2021-0020
- Thier R., Brüning T., Roos P.H., Rihs H.P. [et al.]. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2003, vol. 206, no. 3, pp. 149–171. DOI: 10.1078/1438-4639-00209

25. Autrup H. Genetic polymorphisms in human xenobiotic metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response. *Mutat. Res.*, 2000, vol. 464, no. 1, pp. 65–76. DOI: 10.1016/S1383-5718(99)00167-9
26. Salas L.A., Bustamante M., Gonzalez J.R., Gracia-Lavedan E. [et al.]. DNA methylation levels and long-term trihalomethane exposure in drinking water: an epigenome-wide association study. *Epigenetics*, 2015, vol. 10, no. 7, pp. 650–661. DOI: 10.1080/15592294.2015.1057672
27. Kogevinas M., Bustamante M., Gracia-Lavedán E., Ballester F. [et al.]. Drinking Water Disinfection By-products, Genetic Polymorphisms, and Birth Outcomes in a European Mother-Child Cohort Study. *Epidemiology*, 2016, vol. 27, no. 6, pp. 903–911. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000544
28. Cantor K.P., Villanueva C.M., Silverman D.T., Figueroa J.D. [et al.]. Polymorphisms in GSTT1, GSTZ1, and CYP2E1, Disinfection By-products, and Risk of Bladder Cancer in Spain. *Environ. Health Perspect.*, 2010, vol. 118, no. 11, pp. 1545–1550. DOI: 10.1289/ehp.1002206
29. Infante-Rivard C. Drinking Water Contaminants, Gene Polymorphisms, and Fetal Growth. *Environ. Health Perspect.*, 2004, vol. 112, no. 11, pp. 1213–1216. DOI: 10.1289/ehp.7003
30. Zhou B., Yang P., Gong Y.-J., Zeng Q. [et al.]. Effect modification of CYP2E1 and GSTZ1 genetic polymorphisms on associations between prenatal disinfection by-products exposure and birth outcomes. *Environ. Pollut.*, 2018, vol. 243, pt B, pp. 1126–1133. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.09.083
31. Bonou S.G., Levallois P., Giguère Y., Rodriguez M., Bureau A. Prenatal exposure to drinking-water chlorination by-products, cytochrome P450 gene polymorphisms and small-for-gestational-age neonates. *Reprod. Toxicol.*, 2017, vol. 73, pp. 75–86. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.07.019
32. Yang P., Zeng Q., Cao W.-C., Wang Y.-X. [et al.]. Interactions between CYP2E1, GSTZ1 and GSTT1 polymorphisms and exposure to drinking water trihalomethanes and their association with semen quality. *Environ. Res.*, 2016, vol. 147, pp. 445–452. DOI: 10.1016/j.envres.2016.03.009
33. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A.K., Ambrosone C. [et al.]. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2001, vol. 10, no. 12, pp. 1239–1248.
34. Drozdova E.V., Sychik S.I., Syakhovich V.E., Pakhadnia K.N. [et al.]. Chloroform content in the blood of the population as a biomarker of exposure to drinking water disinfection by-products. *Meditinskii zhurnal*, 2023, vol. 83, no. 1, pp. 23–32. DOI: 10.51922/1818-426X.2023.1.23 (in Russian).

Drozdova E.V., Kolesneva E.V., Syakhovich V.E., Dalhina N.A. Polymorphisms of xenobiotic metabolism enzyme genes CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 as biomarkers of sensitivity to exposure to water disinfection byproducts (using chloroform as an example). Health Risk Analysis, 2023, no. 1, pp. 157–170. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.15.eng

Получена: 07.10.2022

Одобрена: 13.03.2023

Принята к публикации: 21.03.2023



Обзорная статья

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ COVID-19

**Т.С. Исютина-Федоткова, Ю.В. Жернов, В.В. Макарова, Д.В. Щербаков,
Н.Н. Заброда, Н.А. Ермакова, В.А. Сухов, А.А. Климова, Д.А. Краскевич**

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

Настоящий аналитический обзор подготовлен в целях гигиенической оценки мероприятий по неспецифической профилактике коронавирусной инфекции COVID-19, которые стали предметом пристального изучения как со стороны отечественных, так и со стороны зарубежных ученых во всем мире. Пандемия новой коронавирусной инфекции показала, что наряду с противоэпидемическими и лечебными мероприятиями, разработкой новых вакцин и медицинских препаратов важнейшим звеном в ее противодействии являются санитарные и профилактические меры. Во всем мире для предупреждения распространения вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, странами принимается целый ряд санитарно-эпидемиологических и социальных мер.

Рассматриваются результаты исследований эффективности неспецифических мер профилактики новой коронавирусной инфекции, проводимых в разных странах. Показана важность введения ограничительных мероприятий, основной целью которых являлось недопущение (или ограничение) передачи инфекции воздушно-капельным или контактно-бытовым путем. Исследователями проводилась гигиеническая оценка средств защиты органов дыхания и кожи рук, разрабатывались рекомендации по безопасному и эффективному их использованию и утилизации.

Самоизоляция как мера ограничения распространения пандемии COVID-19 носила временный характер. Тем не менее во время пика пандемии миллиарды человек по всему миру находились в домашних условиях из-за введения строгого режима самоизоляции. В обзоре также приведены данные по оценке приверженности населения к соблюдению рекомендаций по ограничению распространения инфекции в России и за рубежом. В России существует надежная и эффективная государственная инфраструктура общественного здравоохранения, позволившая контролировать ситуацию с первого дня получения сообщений о случаях пневмонии неустановленной этиологии в декабре 2019 г. и регистрации первых случаев заболевания COVID-19. Был применен ряд мер: административных, организационных, технических, санитарно-гигиенических. Тем не менее создание адекватного ответа на пандемию COVID-19 являлось сложной задачей для национальных органов здравоохранения России.

Ключевые слова: COVID-19, пандемия, общественное здоровье, неспецифическая профилактика, оценка риска, лицевые маски, перчатки, социальная дистанция, самоизоляция.

© Исютина-Федоткова Т.С., Жернов Ю.В., Макарова В.В., Щербаков Д.В., Заброда Н.Н., Ермакова Н.А., Сухов В.А., Климова А.А., Краскевич Д.А., 2023

Исютин-Федотков Татьяна Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены (e-mail: isyutina-fedotkov_t_s@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-51-55; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8423-9243>).

Жернов Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей гигиены (e-mail: zhernov_yu_v@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8734-5527>).

Макарова Валентина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей гигиены (e-mail: makarova_v_v@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7213-4265>).

Щербаков Денис Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей гигиены (e-mail: shcherbakov_d_v@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0226-9276>).

Заброда Надежда Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей гигиены (e-mail: zabroda_n_n@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-53-85; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3913-552X>).

Ермакова Нина Анатольевна – старший преподаватель кафедры общей гигиены (e-mail: ermakova_n_a@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9745-4265>).

Сухов Виталий Александрович – ассистент кафедры общей гигиены (e-mail: sukhov_v_a@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2993-0108>).

Климова Анна Алексеевна – студент Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана (e-mail: klimova_a_a@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-53-85; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8939-9315>).

Краскевич Денис Александрович – ассистент кафедры общей гигиены (e-mail: kraskevich_d_a@staff.sechenov.ru; тел.: 8 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1905-874X>).

В целях снижения уровня распространения коронавирусной инфекции органами власти большинства стран были предприняты санитарно-гигиенические меры ограничительного характера, такие как введение комендантского часа (запрещение передвижения людей в общественных местах в определенное время), «локдаун» (закрытие предприятий, ресторанов, баров и др.), ограничения на проведение публичных массовых мероприятий; также устанавливались меры социального (физического) дистанцирования: перевод сотрудников на удаленный режим работы, соблюдение минимального расстояния между людьми в 1–1,5 м в общественном транспорте и в общественных заведениях, режим самоизоляции населения [1–3]. Кроме того, стало обязательным ношение лицевых масок в транспорте и общественных местах¹ [4].

Ученые Кебриджского и Оксфордского университетов изучали значение физического дистанцирования как меры, направленной на снижение риска инфицирования COVID-19. Однако точно установить, на каком расстоянии и как долго контакт с инфицированным человеком безопасен в разных контекстах, не удалось. Вместо единых фиксированных правил минимального расстояния были разработаны дифференцированные рекомендации, учитывающие множество факторов, которые в совокупности определяют риск биологической угрозы COVID-19. Это позволило не только обеспечить наибольшую защиту в условиях самого высокого риска инфицирования, но также и сохранить большую свободу граждан в условиях более низкого риска. Предложены комбинированные меры, включающие соблюдение минимальных расстояний, вентиляцию воздуха, обработку поверхностей и воздуха закрытых помещений, а также использование лицевых масок. Также необходимо учитывать время контактов с потенциальным источником заражения [5].

В масштабных исследованиях ученых из Канады представлен аналитический обзор и метаанализ 172 публикаций авторов из 16 стран шести континентов, в том числе 44 публикации об оценке риска распространения SARS-CoV-2 в медицинских и немедицинских учреждениях ($n = 25\,697$). Были проанализированы публикации, в которых описывались пациенты с подтвержденным или вероятным COVID-19, SARS-CoV-1 или MERS (ближневосточный респираторный синдром) и лица, находящиеся в тесном контакте с ними. Проведен анализ влияния на риск инфицирования: расстояния между людьми и инфицированными COVID-19 пациентами (1 м,

более и менее 1 м); фактора ношения различных типов масок для лица; защиты глаз и др. Целью исследования явилась их оценка для определения физического расстояния, связанного со снижением риска заражения при уходе за человеком, инфицированным SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 или MERS-CoV. Средства защиты органов дыхания были представлены хирургическими масками и респираторами N95, средства защиты глаз включали козырьки, лицевые щитки и защитные очки. В результате проведенного анализа было установлено, что передача вирусов была ниже при физическом расстоянии между людьми 1 м или более по сравнению с расстоянием менее 1 м ($n = 10\,736$, объединенное скорректированное отношение шансов (aOR) – 0,18, 95 % ДИ: от 0,09 до 0,38; разница в рисках (RD) – 10,2 %, 95 % ДИ: от -11,5 до -7,5; умеренная достоверность); защита повышалась по мере увеличения расстояния (изменение относительного риска (OR) – 2,02 на метр; $p_{\text{взаимодействие}} = 0,041$; умеренная достоверность). Использование маски для лица может привести к значительному снижению риска заражения ($n = 2647$; $aOR = 0,15$, 95 % ДИ: от 0,07 до 0,34, $RD = -14,3$ %, от -15,9 до -10,7; низкая достоверность), с более сильной ассоциацией с N95 или аналогичными респираторами, по сравнению с одноразовыми хирургическими масками или аналогичными (например, многоразовыми 12–16-слойными хлопчатобумажными масками; $p_{\text{взаимодействия}} = 0,090$; апостериорная вероятность > 95 %, низкая достоверность). Защита глаз также была связана с меньшим заражением ($n = 3713$; $aOR = 0,22$, 95 % ДИ: от 0,12 до 0,39, $RD = -10,6$ %, 95 % ДИ: от -12,5 до -7,7; низкая достоверность) [6].

Ученые из Сингапура провели оценку риска длительности времени контактов здоровых людей с инфицированными лицами с лабораторно подтвержденными случаями COVID-19. Бытовые контакты определялись как контакты между лицами, которые проживали совместно с инфицированным COVID-19. Близкие контакты, не связанные с домашним хозяйством, определялись между теми, кто контактировал не менее 30 мин в пределах 2 м от инфицированного. Изучено 7770 близких контактов (1863 домашних контакта, 2319 рабочих контактов и 3588 социальных контактов), связанных с 1114 случаями, подтвержденными ПЦР-тестом. Совместное проживание в квартире (многомерное отношение шансов (OR) – 5,38 [95 % ДИ: 1,82–15,84]; $p = 0,0023$) и контакт с инфицированным в течение 30 мин или дольше (7,86 [3,86–16,02]; $p < 0,0001$) были связаны с передачей SARS-CoV-2

¹ О введении режима повышенной готовности: Указ мэра Москвы от 5 марта 2020 года № 12-УМ (с изм. на 06.10.2020) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/564377628> (дата обращения: 02.08.2022); О дополнительных мерах по снижению рисков распространения COVID-19 в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом: Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 16 октября 2020 года № 31 (с изм. на 20.06.2022) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/566108530> (дата обращения: 02.08.2022).

в домашних условиях. Среди внедомашних контактов связаны с передачей SARS-CoV-2: контакт с более чем одним пациентом (многомерное ОИШ (*OR*) – 3,92 [95 % ДИ: 2,07–7,40], $p < 0,0001$), разговор с инфицированным пациентом в течение 30 мин или дольше (2,67 [1,21–5,88]; $p = 0,015$) и совместное использование автомобиля (3,07 [1,55–6,08]; $p = 0,0013$). Непрямой контакт, совместное употребление пищи и совместное использование туалета были связаны с передачей SARS-CoV-2 как среди домашних, так и вне домашних контактов [7].

В работе T. Harweg et al. [8] представлены результаты оценки эффективности не только минимального расстояния социального дистанцирования, но и безопасной площади на одного человека. Проведено численное моделирование динамики количества пешеходов в городах с целью получения информации о времени воздействия и общей эффективности мер дистанцирования. Результаты моделирования показали, что при соблюдении минимальной социальной дистанции в 1,5 м, установленной правительством Германии, площадь 16 м² на одного человека является достаточной для эффективной профилактики инфицирования.

В исследованиях французских авторов [9] проведено моделирование путей заражения воздушно-капельным путем, а также инфицирующей дозы. Подчеркивается важность подсчета единицы патогенов, которая тесно связана с законом «доза – реакция». Новые варианты COVID-19 с более высокой вирусной нагрузкой, такие как «дельта» (доза), либо с более высокой контагиозностью (контакты), такие как омикрон, могут привести к более высокой передаче вируса воздушно-капельным путем. Исследователи считают, что существующие нормы вентиляции являются недостаточными и не соблюдаются, особенно в общественных помещениях, что приводит к высокому риску заражения. Для профилактики передачи инфекции воздушно-капельным путем необходим многопараметрический анализ, с учетом времени воздействия, дозы инфекционного агента, ношения лицевых масок, а также и доли инфицированных в популяции. Таким образом, риск распространения возбудителя COVID-19 воздушно-капельным путем требует рассмотрения в большей мере с точки зрения времени воздействия, а не с точки зрения ближайшего расстояния.

Оценка риска инфицирования медицинского работника в стоматологической практике проведена в работе B. Abbas et al. [10]. При продолжительности стоматологической процедуры более 60 мин присваивались 0,75 балла, для процедур с продолжительностью от 30 до 60 мин – 0,50 балла, если продолжительность процедуры была менее 30 мин – 0,25. Для каждого пациента рассчитывалась общая суммарная оценка этих баллов. При этом риск передачи SARS-CoV-2 расценивался как низкий (оценка < 4), средний (оценка от 4 до 6) или высокий (оценка > 6) в зависимости от совокупной оценки

каждой процедуры. Таким образом, чем меньше время контакта с потенциально инфицированным человеком («защита временем»), тем меньше баллов для присвоения категорий риска.

Ранее была предложена балльная оценка риска заражения новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на основании социально-гигиенических и поведенческих показателей. Проведена балльная оценка категорий риска заражения новой коронавирусной инфекцией. Наиболее значимыми факторами риска являются показатели, характеризующие соблюдение масочного режима при посещении определенных социальных объектов, поездки на различных видах общественного транспорта и их длительность, посещение социальных объектов, соблюдение социального дистанцирования.

Также нами предложена методика оценки риска передачи COVID-19 на объектах социальной и транспортной инфраструктуры. Онлайн-опрос 1325 респондентов из Москвы показал, что наиболее значимым фактором риска считается не несоблюдение социального дистанцирования на объектах транспорта, а игнорирование требований ношения лицевых масок. Определены категории риска, предложена гигиеническая классификация объектов по высокому, среднему и низкому уровням риска передачи COVID-19.

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на массовые поездки населения. Исследователями из Китая изучен риск передачи возбудителя заболевания между пассажирами метро с использованием модели SEIR («восприимчивый – экспонированный – инфицированный – выздоровевший»). В модели учтены факторы, которые могут влиять на передачу вируса, такие как эффективность работы вентиляции, время нахождения пассажира в пути, количество пассажиров в вагонах метро и на станциях и др. В результате установлено, что риск заражения значительно возрастал при длительности поездки более 25 мин. Физическая дистанция между пассажирами, эффективность работы вентиляции, а также качество дезинфекции были значимыми факторами риска. Было рекомендовано усилить вентиляцию и дезинфекцию в вагонах и ограничить время поездок с соблюдением социальной дистанции не менее одного метра [11].

Как сообщают аргентинские исследователи, необходимо преобразовать теоретические знания по противодействию коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в меры профилактики для медицинских работников. Регулярно проводимое обучение как среди медицинских работников, так и пациентов снижало риск распространения коронавирусной инфекции. Были разработаны и внедрены рекомендации по оценке рисков COVID-19 в медицинских организациях Аргентины и управлению безопасностью на национальном уровне [12].

Одной из наиболее важных мер по неспецифической профилактике новой коронавирусной инфек-

ции COVID-19 является недопущение или ограничение передачи инфекции воздушно-капельным или контактно-бытовым путем. Для снижения риска передачи инфекции воздушно-капельным путем используются различные виды экранов: лицевые маски, респираторы, лицевые щитки и др. В целях исключения или ограничения передачи вируса контактным путем в России населению было рекомендовано носить перчатки в общественных местах в период роста заболеваний коронавирусом.

После введения «перчаточного-масочного» режима эксперты ВОЗ дали большое количество рекомендаций по защите от коронавирусной инфекции². Перчаточный режим является дополнительной противозидемической мерой против распространения COVID-19. Современные медицинские перчатки различаются по характеристике материала, из которого они изготовлены, его химическому составу, технологии производства и обработки, а также возможностям целевого применения. Они должны отвечать требованиям, обеспечивающим их защитные (барьерные) и потребительские свойства³, и изготавливаться в соответствии со стандартом EN 455, что соответствует межгосударственному стандарту ГОСТ EN 455-2014 на территории Российской Федерации.

Необходимо отметить, что до возникновения пандемии COVID-19 такого массового применения населением и медицинскими работниками средств защиты органов дыхания и кожи рук в истории человечества не наблюдалось. Пандемия COVID-19 привела к резкому увеличению использования средств индивидуальной защиты как в медицинских, так и в немедицинских учреждениях по всему миру. Ношение масок является экономичным и доступным средством профилактики COVID-19.

В связи с этим остро встает вопрос о гигиенической оценке средств защиты органов дыхания и кожи рук, разработке рекомендаций по безопасному и эффективному их использованию, а также последующей утилизации.

При использовании защитных масок для лица наблюдались изменения характеристик кожи. В исследовании ученых из Сербии проведена оценка краткосрочного воздействия хлопчатобумажных и медицинских масок на биофизические параметры кожи. Проведены измерения четырех биофизических параметров кожи: трансэпидермальная потеря воды, гидратация рогового слоя, изменение pH кожи и индекс эритемы. Исследования проводились до и

после трех часов ношения масок на коже лица под маской, а также на открытой поверхности лица. Показано, что после 3 ч ношения хлопчатобумажных масок трансэпидермальная потеря воды увеличилась на открытых участках кожи и незначительно снизилась при применении медицинских масок. После 3 ч ношения масок для лица в группах сравнения наблюдалось увеличение гидратации рогового слоя, pH покрытой кожи снизилась. Индекс эритемы увеличился за это же время в обеих группах, однако изменения не были статистически значимыми. Таким образом, установлено, что дерматологические характеристики кожи лица меняются даже после трех часов ношения масок [13].

Исследователи из Китая описали последствия воздействия на кожу лица от длительного, в течение шести месяцев, ношения масок. У всех участников трижды в сутки измерялись такие характеристики кожи, как трансэпидермальная потеря воды (TEWL), увлажнение, эластичность, площадь пор, количество кератина, температура кожи, покраснение и другие параметры. В результате установлено, что гидратация кожи, площадь пор, количество кератина и цвет значительно различались между участками, которые находились под маской и на открытой поверхности лица. Ученые пришли к выводу, что длительное ежедневное использование масок для лица может изменить дерматологические характеристики кожи [14].

Другими исследователями определялось бактериальное загрязнение масок для лица после их ношения. Проведены анкетирование работников одного из аэропортов г. Москвы и исследование бактериальной загрязненности масок. В результате анкетирования установлено, что наиболее частыми и выраженными реакциями на ношение масок являлись потение лица под маской (68,60 %), чувство нехватки воздуха (66,94 %), по сравнению с другими проявлениями ($p < 0,001$). Чем чаще проявляется неблагоприятная реакция, тем более она выражена ($r = 0,79-0,95$). Выявлена умеренная положительная связь между временем ношения и частотой потения кожи лица ($r = 0,31$). Более частыми и выраженными были реакции кожи лица среди пользователей хлопчатобумажной маской по сравнению с пользователями неопреновой и нетканой масками: потение ($p = 0,04$), покраснения / шелушения / раздражения ($p = 0,035$), степень выраженности гнойничков, высыпаний и воспаления ($p = 0,02$). Выявлена связь между частотой и степенью выраженности кожных

² Рекомендации для населения в отношении инфекции, вызванной новым коронавирусом (COVID-19) [Электронный ресурс] // ВОЗ. – URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public> (дата обращения: 11.08.2022).

³ МР 3.5.1.0113-16. Использование перчаток для профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в медицинских организациях. 3.5.1 Дезинфектология / утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ 2 сентября 2016 г. [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71382342> (дата обращения: 09.08.2022).

проявлений и бактериальной обсемененностью внутренней поверхности маски после ношения. Обнаружена положительная умеренная связь между числом колоний и временем ношения для неопреновой и хлопчатобумажной масок ($r = 0,33$ и $0,46$ соответственно). Количество колоний возрастает при увеличении продолжительности ношения. Факторы, усугубляющие частоту, степень выраженности неблагоприятных реакций: проблемная кожа, молодой возраст, труд средней тяжести и тяжелый [15].

Эффективность защитных свойств маски зависит от того, насколько материал, из которого изготовлена маска, способен задерживать капли и аэрозольные частицы, содержащие вирусы. Показателем эффективности защиты маски может служить степень бактериальной фильтрации, а также воздухопроницаемость материала. В исследовании проведена сравнительная оценка эффективности медицинской, хлопчатобумажной и неопреновой масок. Результаты показали, что наиболее высокая бактериальная фильтрация у неопреновой маски, а наиболее высокая воздухопроницаемость – у хлопчатобумажной. По сочетанию изученных характеристик все маски сопоставимы с медицинской маской и могут применяться в качестве средства для снижения риска распространения инфекций [16].

Аналитический обзор научных публикаций в отечественных и зарубежных ресурсах показал, что до настоящего времени отсутствует общепринятая терминология для используемых лицевых масок, а также единая классификация средств защиты органов дыхания. На основании проведенного обзора литературных источников предложена классификация средств защиты органов дыхания по эффективности защиты от инфекций, распространяемых воздушно-капельным путем. Наиболее эффективными являются респираторы FFP3/KN100/N99/N100. Средней эффективностью обладают респираторы FFP2/KN95/N95/DS/DL2/KF94. Эффективность ниже среднего у респираторов FFP1 и медицинских масок – нетканых типа IIR, II, I, тканевых марлевых масок (указаны в порядке убывания эффективности). Низкая и крайне низкая соответственно – у различных немедицинских масок (нетканых, тканевых хлопчатобумажных и синтетических) и лицевых щитков⁴. Отсутствуют определения «медицинская» и «немедицинская» маска.

В исследовании ученых из Китая установлено, что большинство из опрошенных онлайн респондентов правильно использовали маски для лица во время пандемии. Однако выявлены некоторые затруднения в выборе наиболее оптимального типа маски, возможности ее повторного применения, а также способа утилизации. Делается вывод, что

следует предоставлять необходимую информацию населению [17].

Целью другого исследования явилось изучение мер личной защиты при пандемии в Германии и потенциальных различий в поведении с точки зрения пола, возраста и образования. Общая выборка онлайн-опроса состояла из 20 317 респондентов. В результате опроса установлено, что приоритетным считалось ношение лицевых масок, затем соблюдение минимальной дистанции и мытье рук. Определено, что женщины и лица с высшим образованием, а также молодежь применяют большее количество мер защиты. Группами риска являются пожилые люди, мужчины и лица с низким уровнем образования. Именно с этими группами населения должна проводиться приоритетная профилактическая работа [18].

После того, как правительство Китая ввело обязательное ношение масок для лица в общественных местах, большинство населения последовало этому. В работе L. Zhang et al. приведены результаты двух онлайн-опросов с целью установления особенностей ношения масок городскими и сельскими жителями, а также лицами на карантине и в режиме самоизоляции [19]. В результате установлено, что маски для лица носили более 90,0 % респондентов. Удельный вес населения, носящего маски, более высок у людей образованных, с высоким доходом и в старших возрастных группах. Реже носили маски жители сельской местности и лица, находящиеся на карантине или в режиме изоляции.

В исследованиях российских ученых установлено, что большинство опрошенных онлайн жителей России носили маски (96,4 %). Это обусловлено необходимостью выполнения требований объявленного масочного режима (72,4 %), а также тесным контактом с другими людьми (54,0 %). При посещении продовольственных магазинов, аптек и медицинских организаций маски использовали 91,4 % респондентов, непродовольственных объектов торговли – 64,0 %, в наземном общественном транспорте – 76,9 %, в подземном – 76,1 %. Опрошенные пользовались разными видами средств защиты органов дыхания (СЗОД). Самыми распространенными являлись одноразовые медицинские (для 93,3 % респондентов) и многоразовые тканевые хлопчатобумажные (для 25,4 % опрошенных) маски. Третью опрошенных (33,6 %) носили одноразовую медицинскую маску рекомендованное количество часов, 35,2 % – более 2 ч в течение одного дня, 28,0 % – в течение нескольких дней. А онлайн-опрос среди 4732 работников транспорта определил три вида чаще всего используемых масок: медицинские (55,6 %), хлопчатобумажные (11,9 %) и неопрено-

⁴Применение масок в условиях COVID-19: временные рекомендации 1 декабря 2020 г. [Электронный ресурс] // ВОЗ. – 2020. – 28 с. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337199/WHO-2019-nCov-IPC_Masks-2020.5-rus.pdf (дата обращения: 13.09.2022).

вые (30,4 %). Ношение маски было некомфортным для 57,0 % респондентов. Рабочие предъявляли жалобы на гипергидроз лица (65,5 % опрошенных), дискомфорт при дыхании (48,9 %), гиперемию, зуд и шелушение кожи лица (26,5 %), головную боль (21,3 %), чихание и слезотечение (13,0 %), гнойно-воспалительные заболевания кожи лица (11,5 %). Частота и выраженность всех изучаемых реакций зависели от материала используемой маски [20].

В условиях пандемии COVID-19 водителям такси и маршрутных автобусов рекомендовано работать в медицинских масках. В исследовании А.Б. Невзоровой с соавт. установлено влияние лицевой маски на изменение психофизиологических качеств управляющего автомобилем водителя в условиях городского дорожного движения. Выявлено, что у водителей в лицевой маске резко снижены нервно-психические функции, по сравнению с управлением автомобилем без маски. Субъективная оценка участниками опроса выявила существенное (41,7 %) или незначительное (20,4 %) снижение реакции, при этом у 38 % водителей не произошло существенных отклонений из-за влияния маски на управление автомобилем. На основании этих результатов делается вывод, что лицевая маска может служить одним из предикторов возникновения предаварийной ситуации на дороге [21].

Весьма важным направлением профилактики новой коронавирусной инфекции является оценка знаний профилактических мер и онлайн-обучение правилам использования средств защиты органов дыхания.

S. Kundu et al. была проведена оценка знаний и методов профилактики COVID-19 в условиях карантина среди жителей Бангладеш. Проведен онлайн-опрос 1765 взрослых жителей через социальные сети. В результате установлено, что для профилактики заражения 96,6 % опрошенных носили маски вне дома, а 98,7 % при возвращении домой мыли руки с мылом [22]. Данная оценка свидетельствует о высоком уровне знаний мер профилактики среди населения.

По мнению X. Xue et al. одним из основных путей передачи COVID-19 является контактно-бытовой, следовательно, использование перчаток снижает риск заражения при уборке, доставке продуктов и общении с людьми [23].

Другие авторы установили, что эффективность использования перчаток всем населением для профилактики COVID-19 неизвестна. В своем исследовании ученые стремятся определить эффективность регулярного использования перчаток здоровым населением в профилактике COVID-19 [24].

Как сообщают иранские ученые, в ходе онлайн-опроса 2097 респондентов установлено, что 61,9 % опрошенных всегда мыли руки, 58,2 % носили перчатки, 55,7 % носили маски. Была обнаружена значительная взаимосвязь между полом и мытьем рук ($p = 0,006$), а также использованием масок и перчаток ($p < 0,001$). Результаты показали, что ношение перчаток имеет значительную связь с

уровнем образования ($p = 0,029$) и материальным благополучием ($p = 0,011$). Ношение масок имело значительную связь с финансовым положением ($p = 0,032$). Женщины лучше применяли меры профилактики. В целом почти половина населения не использовала меры неспецифической профилактики COVID-19 [25].

Публикация ученых из Индии посвящена оценке мер профилактики COVID-19 при лечении пациентов на дому. Результаты исследования показали, что у 15,3 % участников опроса в прошлом была диагностирована инфекция COVID-19, среди них 82,2 % лечились на дому. Лицевые одноразовые маски непрерывно носили более восьми часов 62,2 %. Одноразовая маска не всегда выбрасывалась после намочения. Перчатки носили только 37,8 % лиц, осуществляющих уход за пациентами с COVID-19. Ученые пришли к выводу, что необходимо повышать осведомленность населения по применению мер профилактики. Это может быть реализовано с помощью обучающих программ для населения [26].

Всемирная организация здравоохранения рекомендовала медицинским работникам в период пандемии COVID-19 носить перчатки при непосредственном уходе за пациентами. Медицинские перчатки изготавливаются из различных материалов: латекса, нитрилового каучука, поливинилхлорида, полиуретана и неопрена. Предпочтительны нитриловые и латексные перчатки из-за большей долговечности. Многие неблагоприятные кожные реакции, включая раздражающий контактный дерматит, аллергический контактный дерматит и контактную крапивницу, были зарегистрированы при использовании всех типов перчаток.

Медицинские работники часто используют латексные перчатки. Повышенная чувствительность к латексу из натурального каучука становится все более значимой. Сообщалось о том, что от 2,8 до 17 % медицинских работников имеют повышенную чувствительность к перчаткам из латекса [27].

Цель исследования T. Montero-Vilchez et al. состояла в оценке влияния использования маски для лица и нитриловых перчаток на барьерную функцию эпидермиса и гомеостаз кожи. В исследовании принимали участие 34 медицинских работника, использовавших нитриловые перчатки и маску для лица в течение двух часов. Проведено измерение трансэпидермальной потери воды, оценка гидратации рогового слоя, эритемы и определение температуры. В результате трансэпидермальная потеря воды, температура и эритема были значительно выше на участке, покрытом перчатками, по сравнению с непокрытым участком. Трансэпидермальная потеря воды, температура и эритема были значительно увеличены на площади, покрытой маской, тогда как гидратация рогового слоя была ниже. Трансэпидермальная потеря воды была больше в области, покрытой хирургической маской, чем в фильтрующей респираторной маске с фильтрующим лицевым

окошком. Ученые пришли к выводу, что гомеостаз кожи и барьерная функция эпидермиса могут быть нарушены при использовании перчаток и масок. Рекомендовано использование высококачественных средств индивидуальной защиты и применение мер по профилактике заболеваний кожи [28].

Применение средств индивидуальной защиты в пандемию COVID-19 затронуло большинство населения мира. Обязательное использование масок и перчаток населением вводилось в отдельных субъектах Российской Федерации в зависимости от эпидемиологической ситуации. Российскими учеными были проведены санитарно-химические лабораторные исследования масок и перчаток на содержание в них химических веществ. Содержание анализируемых химических веществ в вытяжках из всех видов исследуемых масок не превышало допустимые значения. В хлопчатобумажных перчатках и хлопчатобумажных перчатках с покрытием обнаружен формальдегид в концентрациях, превышающих допустимые в 1,48 и 1,16 раза соответственно. В хлопчатобумажных перчатках с покрытием обнаружен цинк в концентрациях, превышающих допустимые значения в 1,17 раза. В хлопчатобумажных перчатках и перчатках с покрытием было обнаружено превышение допустимого содержания формальдегида и цинка. Содержащийся в перчатках формальдегид может приводить к появлению неблагоприятных кожных реакций. Необходим более жесткий контроль за производством перчаток с целью недопущения попадания в оборот некачественных изделий.

Оценка бактериального загрязнения внутренней стороны перчаток при их ношении работниками транспорта проведена в отечественном исследовании. Выявлено статистически значимое увеличение КОЕ после двух часов ношения перчаток по отношению к контрольным данным ($p < 0,01$). Статистически значимые различия в бактериальном загрязнении перчаток при их ношении от 2 до 12 ч были обнаружены только в группе работников, которые носили хлопчатобумажные и трикотажные перчатки ($p < 0,01$). Не установлено статистически значимых различий в бактериальном загрязнении перчаток при их ношении в течение 2 и 12 ч ($p > 0,05$) [29].

Самоизоляция во время пандемии COVID-19 являлась временной мерой по ограничению распространения инфекции. Во время пика пандемии миллиарды человек по всему миру находились в домашних условиях из-за введения строгого режима самоизоляции. На территории России в целом число граждан, находящихся на самоизоляции, достигало 100 млн человек. Все граждане, прибывающие в Россию из-за границы, должны были соблюдать правила самоизоляции.

Режим самоизоляции, с точки зрения гигиены, следует определять как вынужденное длительное (более месяца) пребывание человека в условиях ограниченного пространства помещений, снижение двигательной активности, недостаточное пребывание на свежем воздухе.

Самоизоляция характеризуется гиподинамией, гипоксией, нарушением режима питания, изменением образа жизни, психоэмоциональными нагрузками. В связи с этим проведение санитарно-гигиенической оценки самоизоляции, определение приоритетных факторов риска, способствующих возникновению неинфекционных заболеваний, являются важными санитарно-гигиеническими задачами.

Проведено исследование, результаты которого позволили разработать профилактические меры по минимизации рисков во время самоизоляции, основанные на гигиенических нормативах [30]. Основными санитарно-гигиеническими факторами риска самоизоляции являются малоподвижный образ жизни, гипоксия, дефицит питательных веществ (неполноценное питание), нарушение режима труда и отдыха. Также предложена балльная шкала гигиенического индекса самоизоляции, учитывающая требования российского санитарного законодательства к режиму питания, труда, отдыха и физической активности. Таким образом, применение данных гигиенических нормативов выгодно для предотвращения рисков для здоровья населения в обычных и крайне сложных условиях самоизоляции.

Исследователями из Великобритании был проведен онлайн-опрос среди взрослого населения ($n = 8425$; $44,5 \pm 14,8$ г.). Задачей работы являлась оценка физической активности, психического здоровья в Соединенном Королевстве, Ирландии, Новой Зеландии и Австралии при введении правительствами этих стран режима самоизоляции или дистанционной работы. Основные показатели результатов включали шкалу этапов изменений психического поведения при физических упражнениях. В результате пришли к выводу, что во время пандемии COVID-19 и в постковидный период следует поощрять физическую активность для улучшения психического здоровья и благополучия. Особое внимание физической нагрузке следует уделять мужчинам, молодым людям и лицам с сопутствующими заболеваниями [31].

Пандемия COVID-19 оказывает огромное воздействие на здоровье человека, вызывая изменения образа жизни из-за социального дистанцирования и изоляции в домашних условиях. Это влечет за собой социальные и экономические последствия, включая изменение образа жизни и режима питания. Ученые из Италии изучили влияние пандемии на пищевые привычки и изменения образа жизни среди населения в возрасте от 12 до 86 лет ($n = 3533$). Проведенное анкетирование включало: антропометрические показатели (вес и рост); информацию о пищевых привычках; данные об образе жизни (покупка продуктов, курение, качество сна и физическая активность). Увеличение веса наблюдалось у 48,6 % населения; 3,3 % курильщиков решили бросить курить; незначительно увеличилась физическая активность, особенно в целях снижения собственного веса [32].

Питание является важнейшим фактором, определяющим здоровье человека и функционирование

всех механизмов защиты организма от отрицательного воздействия окружающей среды. Для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 существенное значение имеет коррекция нарушений питания, в том числе витаминной и микронутриентной недостаточности [33]. В связи с этим подготовлены рекомендации по питанию для детей и взрослых, находящихся в режиме самоизоляции или карантина в домашних условиях в связи с COVID-19. С целью оперативного информирования и консультативной поддержки населения по вопросам оптимизации питания был создан и непрерывно функционирует информационно-референтный контакт-центр. Не менее важно проведение мероприятий, направленных на профилактику загрязнения пищевых продуктов агентом COVID-19. Разработаны меры профилактики передачи новой коронавирусной инфекции через пищевую продукцию.

Как сообщает Z.D. Kifle et al., по результатам онлайн-опроса 348 жителей Эфиопии стали заметны изменения в потреблении видов пищевых продуктов, регулярности приема пищи, длительности сна, физической активности и психоэмоциональное напряжение. Отмечается значительное снижение потребления пищи не домашнего приготовления с 20,4 до 13,4 % при ($p < 0,001$), увеличение потребления воды (более восьми чашек в день) с 11,5 до 14,7 % ($p < 0,01$). Психоэмоциональное напряжение до пандемии отмечалось лишь у 4,9 %, тогда как во время пандемии этот показатель вырос до 22,7 %. Плохой сон наблюдался у 6,3 % респондентов до пандемии, а во время пандемии – у 25,9 % ($p < 0,001$) [34].

Существующая в Российской Федерации система санитарно-гигиенического нормирования, устанавливающая требования к режиму питания, труда и отдыха, двигательной активности населения, использована для разработки критериев гигиенической оценки самоизоляции. Исследователями из России предложен гигиенический индекс самоизоляции, включающий оценку двигательной активности, характера питания, психоэмоциональной нагрузки и другие параметры [3].

А.А. Анциферовой с соавт. осуществлена оценка приверженности к соблюдению рекомендаций по ограничению распространения новой коронавирусной инфекции в России и отдельных регионах в осенне-зимний период 2020–2021 гг. В результате онлайн-опроса 5537 человек из 62 регионов России, включая жителей Москвы ($n = 1157$), Ульяновской области ($n = 735$), Иркутской области ($n = 595$), Омской области ($n = 452$) и Республики Коми ($n = 408$), установлено, что в качестве мер ограничения распространения новой коронавирусной инфекции 97,3 % респондентов использовали маски, 87,3 % часто мыли руки, 71,1 % соблюдали социальную дистанцию, наименее распространенной мерой (42,9 %) названо использование перчаток. Респонденты с высшим или незаконченным высшим образованием чаще выполняли рекомендации по

профилактике COVID-19, за исключением использования перчаток (38,9 %) [35].

Китайские исследователи провели оценку уровня психического здоровья среди медицинских работников в период 4-недельного карантина в провинции Хубэй. Было обнаружено усиление депрессии у 17,9 % опрошенных, повышение беспокойства у 30,3 % респондентов и возникновение стресса у 13,7 %. Врачи и медсестры были более подвержены беспокойству, а другой медицинский персонал и студенты – подвержены стрессу [36].

В работе G. Barros представлены статистические данные о влиянии пандемии на психическое здоровье учащихся разных стран. Результаты свидетельствуют о нарастании негативных психологических проявлений у студентов вузов в период пандемии COVID-19. Большинство студентов высших учебных заведений сообщали о психических нарушениях, которые могли быть связаны с отсутствием очных контактов в условиях онлайн-обучения, карантина и социального дистанцирования [37].

Внутрижилищная среда является одним из основных факторов, определяющих здоровье человека, а пандемия COVID-19 еще раз подчеркнула актуальность изучения условий проживания. Недостаточная площадь жилых помещений и отсутствие конфиденциальности могут привести к таким психическим состояниям, как тревога и депрессия [38].

С увеличением времени, проводимого в помещении во время пандемии, люди все больше подвержены влиянию факторов внутрижилищной среды. Цвет стен помещений не только стимулирует человеческое зрение, но и влияет на уровень стресса. При сильном зрительном раздражении менялась психология жильцов, что приводило к депрессивным состояниям [39].

Стоит отметить, что режим самоизоляции во внутрижилищной среде в домашних условиях может сформировать новые привычки и образ жизни [30, 40].

Выводы. В России существует надежная и эффективная государственная инфраструктура общественного здравоохранения, которая контролировала ситуацию с первых дней пандемии. Примененные административные, организационные, технические и санитарно-гигиенические меры позволили создать адекватный ответ на пандемию COVID-19. Роспотребнадзором реализован комплекс мероприятий, который состоял из трех этапов:

Этап 1. Профилактические и санитарные мероприятия.

Этап 2. Организационно-технические мероприятия.

Этап 3. Организационно-профилактические мероприятия [41, 42].

Широко распространенный в отечественной гигиенической науке постулат защиты «временем», «количеством», «экраном» и «расстоянием», который находит повсеместное использование в радиа-

ционной гигиене и гигиене труда, в настоящее время целиком и полностью применим и в профилактических мероприятиях по противодействию распространению коронавирусной инфекции: чем меньше время контакта с источником заражения, чем меньше доза (число частиц инфекционного агента в кубометре воздуха), чем больше расстоя-

ние от источника инфекции – тем меньше риск инфицирования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Tammes P. Social distancing, population density, and spread of COVID-19 in England: a longitudinal study // *BJGP Open*. – 2020. – Vol. 4, № 3. – P. bjgpopen20X101116. DOI: 10.3399/bjgpopen20X101116
2. Is Social Distancing Policy Effective in Controlling COVID-19? An Interrupted Time Series Analysis / M. Yaseri, R. Soleimani-Jelodar, Z. Rostami, S. Shahsavari, M. Hosseini // *Arch. Acad. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. e41. DOI: 10.22037/aaem.v9i1.1201
3. Митрохин О.В., Ермакова Н.А., Белова Е.В. Теоретическое обоснование оценки факторов риска здоровью в условиях самоизоляции // *Анализ риска здоровью*. – 2021. – № 1. – С. 143–150. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.15
4. Epidemiology reveals mask wearing by the public is crucial for COVID-19 control / N. Zeng, Z. Li, S. Ng, D. Chen, H. Zhou // *Medicine in Microecology*. – 2020. – Vol. 4. – P. 100015. DOI: 10.1016/j.medmic.2020.100015
5. Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in Covid-19? / N.R. Jones, Z.U. Qureshi, R.J. Temple, J.P.J. Larwood, T. Greenhalgh, L. Bourouiba // *BMJ*. – 2020. – Vol. 370. – P. m3223. DOI: 10.1136/bmj.m3223
6. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis / D.K. Chu, E.A. Akl, S. Duda, K. Solo, S. Yaacoub, H.J. Schünemann, COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10242. – P. 1973–1987. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9
7. SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study / O.T. Ng, K. Marimuthu, V. Koh, J. Pang, K.Z. Linn, J. Sun, L. De Wang, W.N. Chia [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 333–343. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30833-1
8. Harweg T., Bachmann D., Weichert F. Agent-based simulation of pedestrian dynamics for exposure time estimation in epidemic risk assessment // *Z. Gesundh. Wiss.* – 2021. – P. 1–8. DOI: 10.1007/s10389-021-01489-y
9. Increased airborne transmission of COVID-19 with new variants, implications for health policies / B.R. Rowe, A. Canosa, A. Meslem, F. Rowe // *Building and Environment*. – 2022. – Vol. 219. – P. 109132. DOI: 10.1016/j.buildenv.2022.109132
10. Risk Stratification Tool to Develop Framework for Infection Control in Spectrum of Dental Procedures during COVID-19 Pandemic / B. Abbas, S. Abbas, I. Saleem, S. Asghar, F. Gulfam, M. Umair // *European Journal of Dental and Oral Health*. – 2022. – Vol. 3, № 2. – P. 55–59. DOI: 10.24018/ejdent.2022.3.2.184
11. Risk assessment of COVID-19 infection for subway commuters integrating dynamic changes in passenger numbers / P. Li, X. Chen, C. Ma, C. Zhu, W. Lu // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2022. – Vol. 29, № 49. – P. 74715–74724. DOI: 10.1007/s11356-022-20920-9
12. COVID-19 risk assessment and safety management operational guidelines for IVF center reopening / M.G. Alaluf, A. Pasqualini, G. Fiszbajn, G. Botti, G. Estofan, C. Ruhlmann, L. Solari, C. Bisioli [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 37, № 11. – P. 2669–2686. DOI: 10.1007/s10815-020-01958-5
13. Cotton versus medical facemask influence on skin characteristics during COVID-19 pandemic: A short-term study / M. Tasic-Kostov, M. Martinović, D. Ilic, M. Cvetkovic // *Skin Res. Technol.* – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 66–70. DOI: 10.1111/srt.13091
14. Long-term effects of face masks on skin characteristics during the COVID-19 pandemic / S.-R. Park, J. Han, Y.M. Yeon, N.Y. Kang, E. Kim, B.-F. Suh // *Skin Res. Technol.* – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 153–161. DOI: 10.1111/srt.13107
15. Гигиеническая оценка использования масок работниками аэропорта при пандемии COVID-19 / Е.А. Шашина, Ю.В. Жернов, Е.В. Белова, Д.В. Щербаков, В.А. Сухов, В.В. Макарова, Т.С. Исютина-Федоткова, Н.Н. Заброта, О.В. Митрохин // *Санитарный врач*. – 2022. – № 5. – С. 350–360. DOI: 10.33920/med-08-2205-05
16. Оценка бактериальной фильтрации и воздушной проницаемости масок, используемых населением во время пандемии COVID-19 / Е.А. Шашина, Е.В. Белова, О.А. Груздева, А.Ю. Скопин, С.В. Андреев, Ю.В. Жернов, А.В. Жукова, Т.С. Исютина-Федоткова [и др.] // *Анализ риска здоровью*. – 2022. – № 1. – С. 93–100. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.09
17. How the public used face masks in China during the coronavirus disease pandemic: A survey study / M. Tan, Y. Wang, L. Luo, J. Hu // *Int. J. Nurs. Stud.* – 2021. – Vol. 115. – P. 103853. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103853
18. Personal Protective Measures during the COVID-19 Pandemic in Germany / F. Kirsch, A.-K. Lindemann, J. Geppert, D. Borzekowski, M. Lohmann, G.-F. Böhl // *Int. J. Infect. Dis.* – 2022. – Vol. 121. – P. 177–183. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.05.036
19. Study on Factors of People's Wearing Masks Based on Two Online Surveys: Cross-Sectional Evidence from China / L. Zhang, S. Zhu, H. Yao, M. Li, G. Si, X. Tan // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 3447. DOI: 10.3390/ijerph18073447
20. Анализ неблагоприятных реакций на ношение масок в пандемию COVID-19 у работников транспорта / Е.А. Шашина, Т.М. Смирнова, Е.В. Белова, Ю.В. Жернов, Т.М. Ходыкина, В.В. Макарова, Т.С. Исютина-Федоткова, Н.Н. Заброта [и др.] // *Медицина труда и экология человека*. – 2022. – № 2. – С. 19–36. DOI: 10.24412/2411-3794-2022-10202
21. Невзорова А.Б., Скирковский С.В. Лицевые маски как фактор эвентуальности изменений безопасности вождения // *Мир транспорта*. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 118–125. DOI: 10.30932/1992-3252-2021-19-4-13

22. Knowledge, attitudes, and preventive practices toward the COVID-19 pandemic: an online survey among Bangladeshi residents / S. Kundu, M.H. Al Banna, A. Sayeed, M.R. Begum, K. Brazendale, M.T. Hasan, S.J. Habiba, M.T. Abid [et al.] // *Z. Gesundh. Wiss.* – 2021. – P. 1–15. DOI: 10.1007/s10389-021-01636-5
23. All Surfaces Are Not Equal in Contact Transmission of SARS-CoV-2 / X. Xue, J.K. Ball, C. Alexander, M.R. Alexander // *Matter.* – 2020. – Vol. 3, № 5. – P. 1433–1441. DOI: 10.1016/j.matt.2020.10.006
24. Use of gloves for the prevention of COVID-19 in healthy population: A living systematic review protocol / M.B. Morales, L. Ortiz-Muñoz, G. Duarte Anselmi, G. Rada, COVID-19 L-OVE Working Group // *Health Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 4, № 2. – P. e255. DOI: 10.1002/hsr.2.255
25. COVID-19 preventive behaviors and influencing factors in the Iranian population; a web-based survey / M. Firouzbakht, S. Omidvar, S. Firouzbakht, A. Asadi-Amoli // *BMC Public Health.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 143. DOI: 10.1186/s12889-021-10201-4
26. Practices, awareness, and perception towards home-based COVID-19 management among the general population in Mangalore city in South India / N. Joseph, V.P. Singh, I.V. Murthy, V. Raman, M. Banihatti Nagaraj, R.V. Shetty, K. Sai Vemuri, S. Shreedhara, M.S.S. Manja // *F1000Res.* – 2021. – Vol. 10. – P. 1271. DOI: 10.12688/f1000research.74514.2
27. Dealing with skin reactions to gloves during the COVID-19 pandemic / M. Tabary, F. Araghi, S. Nasiri, S. Dadkhahfar // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2021. – Vol. 42, № 2. – P. 247–248. DOI: 10.1017/ice.2020.212
28. Impact of Gloves and Mask Use on Epidermal Barrier Function in Health Care Workers / T. Montero-Vilchez, A. Martinez-Lopez, C. Cuenca-Barrales, A. Rodriguez-Tejeda, A. Molina-Leyva, S. Arias-Santiago // *Dermatitis.* – 2021. – Vol. 32, № 1. – P. 57–62. DOI: 10.1097/DER.0000000000000682
29. Assessment of Hygiene Indicators When Using Gloves by Transport Workers in Russia during the COVID-19 Pandemic / E. Belova, E. Shashina, Y. Zhernov, N. Zabroda, V. Sukhov, O. Gruzdeva, T. Khodykina, E. Laponova [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2022. – Vol. 19, № 3. – P. 1198. DOI: 10.3390/ijerph19031198
30. Sanitary and hygienic aspects of the COVID-19 self-isolation / O.V. Mitrokhin, V.A. Reshetnikov, E.V. Belova, M. Jakovljevic // *Open Public Health J.* – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 734–738. DOI: 10.2174/1874944502013010734
31. Physical activity, mental health and well-being of adults during initial COVID-19 containment strategies: A multi-country cross-sectional analysis / J. Faulkner, W.J. O'Brien, B. McGrane, D. Wadsworth, J. Batten, C.D. Askew, C. Badenhorst, E. Byrd [et al.] // *J. Sci. Med. Sport.* – 2021. – Vol. 24, № 4. – P. 320–326. DOI: 10.1016/j.jsams.2020.11.016
32. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey / L. Di Renzo, P. Gualtieri, F. Pivari, L. Soldati, A. Attinà, G. Cinelli, C. Leggeri, G. Caparello [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 229. DOI: 10.1186/s12967-020-02399-5
33. COVID-19: новые вызовы для медицинской науки и практического здравоохранения / В.А. Тутельян, Д.Б. Никитюк, Е.А. Бурляева, С.А. Хотимченко, А.К. Батулин, А.В. Стародубова, А.О. Камбаров, С.А. Шевелева, Н.В. Жилинская // *Вопросы питания.* – 2020. – Т. 89, № 3. – С. 6–13. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10024
34. Assessment of lifestyle changes during coronavirus disease 2019 pandemic in Gondar town, Northwest Ethiopia / Z.D. Kifle, A.E. Woldeyohanins, B. Asmare, B. Atanaw, T. Mesafint, M. Adugna // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, № 3. – P. e0264617. DOI: 10.1371/journal.pone.0264617
35. Приверженность населения к выполнению рекомендаций по ограничению распространения новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации в осенне-зимний период 2020–2021 гг. / А.А. Анциферова, А.В. Концевая, Д.К. Муканеева, Е.С. Иванова, О.М. Драпкина // *Профилактическая медицина.* – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 19–25. DOI: 10.17116/profmed2022502119
36. Mental Health Burden in Different Professions During the Final Stage of the COVID-19 Lockdown in China: Cross-sectional Survey Study / J. Du, G. Mayer, S. Hummel, N. Oetjen, N. Gronewold, A. Zafar, J.-H. Schultz // *J. Med. Internet Res.* – 2020. – Vol. 22, № 12. – P. e24240. DOI: 10.2196/24240
37. The impacts of the COVID-19 pandemic on the mental health of students / G.M.M. de Barros, F.C.E. Pinto Valério, M.H.F. Domingos da Silva, D. Gomes Pecorelli, V.U. da Nóbrega Porto, L. de Avila Silva // *Research, Society and Development.* – 2021. – Vol. 10, № 9. – P. e47210918307. DOI: 10.33448/rsd-v10i9.18307
38. Capasso L., D'Alessandro D. Housing and Health: Here We Go Again // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 22. – P. 12060. DOI: 10.3390/ijerph182212060
39. Oh J., Park H. Effects of Changes in Environmental Color Chroma on Heart Rate Variability and Stress by Gender // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2022. – Vol. 19, № 9. – P. 5711. DOI: 10.3390/ijerph19095711
40. Indoor Environmental Quality in Dwellings and Lifestyle Behaviors during the COVID-19 Pandemic: Russian Perspective / V. Reshetnikov, O. Mitrokhin, E. Belova, V. Mikhailovsky, M. Mikerova, A. Alsaegh, I. Yakushina, V. Royuk // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 11. – P. 5975. DOI: 10.3390/ijerph18115975
41. Organizational measures aiming to combat COVID-19 in the Russian Federation: the first experience / V. Reshetnikov, O. Mitrokhin, N. Shepetovskaya, E. Belova, M. Jakovljevic // *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 571–576. DOI: 10.1080/14737167.2020.1823221
42. COVID-19 – пути совершенствования готовности государства к пандемии / О.В. Митрохин, Н.А. Ермакова, Е.И. Акимов, Е.А. Сидорова // *Здравоохранение Российской Федерации.* – 2022. – Т. 66, № 1. – С. 5–10. DOI: 10.47470/0044-197X-2022-66-1-5-10

Гигиенические аспекты противодействия COVID-19 / Т.С. Исютин-Федоткова, Ю.В. Жернов, В.В. Макарова, Д.В. Щербаков, Н.Н. Заброда, Н.А. Ермакова, В.А. Сухов, А.А. Климова, Д.А. Краскевич // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 171–183. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.16



Review

HYGIENIC ASPECTS OF ANTI COVID-19 MEASURES

**T.S. Isiutina-Fedotkova, Y.V. Zhernov, V.V. Makarova, D.V. Shcherbakov,
N.N. Zabroda, N.A. Ermakova, V.A. Sukhov, A.A. Klimova, D.A. Kraskevich**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya Str., bldg 2, Moscow, 119991,
Russian Federation

The aim of this analytical review was to hygienically assess non-specific prevention of the COVID-19 infection. Such measures have been examined profoundly both by Russian and foreign researchers all over the world. The pandemic of this new coronavirus infection has shown that sanitary and preventive measures are among the most significant components in fighting against it, along with anti-epidemic activities and treatment measures, development of new vaccines and medications. All over the world, many countries introduce several sanitary-epidemiological and social measures to prevent spreading of the SARS-CoV-2 virus that causes COVID-19.

The review dwells on the results obtained by investigating effectiveness of non-specific prevention of the new coronavirus infection in different countries. As illustrated in the review, it was important to introduce restrictive measures with their major aim being to prevent (or limit) the infection transmission by airborne droplets or through household contacts. Researchers performed hygienic assessment of personal protective equipment used for protection of respiratory organs and hand skin and developed recommendations on its safe and effective use and utilization.

Self-isolation as a restrictive measure to prevent the COVID-19 pandemic from spreading was a temporary one. Nevertheless, during the pandemic peak billions of people all over the world had to remain at home after the strict self-isolation had been introduced. The review provides some data on estimating the level of commitment among population to follow recommendations on limiting the infection spread in Russia and abroad. In Russia, there is a reliable and effective state infrastructure of public healthcare. It made it possible to keep the pandemic situation under control starting from the early days when cases of pneumonia with unspecified etiology were reported in December 2019 and the first COVID-19 cases were registered in the country. Several measures were introduced including administrative, organizational, technical and sanitary-hygienic ones. However, it was a challenging task to create a relevant response to the COVID-19 pandemic that the public healthcare system in Russia had to tackle.

Keywords: COVID-19, pandemic, public health, non-specific prevention, risk assessment, face masks, gloves, social distancing, self-isolation.

© Isiutina-Fedotkova T.S., Zhernov Y.V., Makarova V.V., Shcherbakov D.V., Zabroda N.N., Ermakova N.A., Sukhov V.A., Klimova A.A., Kraskevich D.A., 2023

Tatiana S. Isiutina-Fedotkova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the General Hygiene Department (e-mail: isyutina-fedotkova_t_s@staff.sechenov.ru; tel.: +7 (499) 248-51-55; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8423-9243>).

Yury V. Zhernov – Doctor of Medical Sciences, Professor at the General Hygiene Department (e-mail: zhernov_yu_v@staff.sechenov.ru; tel.: +7 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8734-5527>).

Valentina V. Makarova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the General Hygiene Department (e-mail: makarova_v_v@staff.sechenov.ru; tel.: +7 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7213-4265>).

Denis V. Shcherbakov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the General Hygiene Department (e-mail: shcherbakov_d_v@staff.sechenov.ru; tel.: +7 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0226-9276>).

Nadezhda N. Zabroda – Doctor of Medical Sciences, Professor at the General Hygiene Department (e-mail: zabroda_n_n@staff.sechenov.ru; tel.: +7 (499) 248-53-85; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3913-552X>).

Nina A. Ermakova – Senior lecturer at the General Hygiene Department (e-mail: ermakova_n_a@staff.sechenov.ru; tel.: +7 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9745-4265>).

Vitaly A. Sukhov – Assistant at the General Hygiene Department (e-mail: sukhov_v_a@staff.sechenov.ru; tel.: +7 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2993-0108>).

Anna A. Klimova – student at the F.F. Erisman Institute of Public Health (e-mail: klimova_a_a@staff.sechenov.ru; tel.: +7 (499) 248-51-55; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8939-9315>).

Denis A. Kraskevich – Assistant at the General Hygiene Department (e-mail: kraskevich_d_a@staff.sechenov.ru; tel.: +7 (499) 248-51-55; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1905-874X>).

References

1. Tammes P. Social distancing, population density, and spread of COVID-19 in England: a longitudinal study. *BJGP Open*, 2020, vol. 4, no. 3. DOI: 10.3399/bjgpopen20X101116
2. Yaseri M., Soleimani-Jelodar R., Rostami Z., Shahsavari S., Hosseini M. Is Social Distancing Policy Effective in Controlling COVID-19? An Interrupted Time Series Analysis. *Arch. Acad. Emerg. Med.*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. e41. DOI: 10.22037/aaem.v9i1.1201
3. Mitrokhin O.V., Ermakova N.A., Belova E.V. Theoretical grounds for assessing health risks factors caused by self-isolation. *Health Risk Analysis*, 2021, vol. 1, pp. 143–150. DOI: 10.21668/health.risk/2021.1.15.eng
4. Zeng N., Li Z., Ng S., Chen D., Zhou H. Epidemiology reveals mask wearing by the public is crucial for COVID-19 control. *Medicine in Microecology*, 2020, vol. 4, pp. 100015. DOI: 10.1016/j.medmic.2020.100015
5. Jones N.R., Qureshi Z.U., Temple R.J., Larwood J.P.J., Greenhalgh T., Bourouiba L. Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in Covid-19? *BMJ*, 2020, vol. 370, pp. m3223. DOI: 10.1136/bmj.m3223
6. Chu D.K., Akl E.A., Duda S., Solo K., Yaacoub S., Schünemann H.J., COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10242, pp. 1973–1987. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9
7. Ng O.T., Marimuthu K., Koh V., Pang J., Linn K.Z., Sun J., De Wang L., Chia W.N. [et al.]. SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2021, vol. 21, no. 3, pp. 333–343. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30833-1
8. Harweg T., Bachmann D., Weichert F. Agent-based simulation of pedestrian dynamics for exposure time estimation in epidemic risk assessment. *Z. Gesundh. Wiss.*, 2021, pp. 1–8. DOI: 10.1007/s10389-021-01489-y
9. Rowe B.R., Canosa A., Meslem A., Rowe F. Increased airborne transmission of COVID-19 with new variants, implications for health policies. *Building and Environment*, 2022, vol. 219, pp. 109132. DOI: 10.1016/j.buildenv.2022.109132
10. Abbas B., Abbas S., Saleem I., Asghar S., Gulfam F., Umair M. Risk Stratification Tool to Develop Framework for Infection Control in Spectrum of Dental Procedures during COVID-19 Pandemic. *European Journal of Dental and Oral Health*, 2022, vol. 3, no. 2, pp. 55–59. DOI: 10.24018/ejdent.2022.3.2.184
11. Li P., Chen X., Ma C., Zhu C., Lu W. Risk assessment of COVID-19 infection for subway commuters integrating dynamic changes in passenger numbers. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2022, vol. 29, no. 49, pp. 74715–74724. DOI: 10.1007/s11356-022-20920-9
12. Alaluf M.G., Pasqualini A., Fiszbañ G., Botti G., Estofan G., Ruhlmann C., Solari L., Bisioli C. [et al.]. COVID-19 risk assessment and safety management operational guidelines for IVF center reopening. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2020, vol. 37, no. 11, pp. 2669–2686. DOI: 10.1007/s10815-020-01958-5
13. Tasic-Kostov M., Martinović M., Ilic D., Cvetkovic M. Cotton versus medical facemask influence on skin characteristics during COVID-19 pandemic: A short-term study. *Skin Res. Technol.*, 2022, vol. 28, no. 1, pp. 66–70. DOI: 10.1111/srt.13091
14. Park S.-R., Han J., Yeon Y.M., Kang N.Y., Kim E., Suh B.-F. Long-term effects of face masks on skin characteristics during the COVID-19 pandemic. *Skin Res. Technol.*, 2022, vol. 28, no. 1, pp. 153–161. DOI: 10.1111/srt.13107
15. Shashina E.A., Zhernov Y.V., Belova E.V., Shcherbakov D.V., Sukhov V.A., Makarova V.V., Isiutina-Fedotkova T.S., Zabroda N.N., Mitrokhin O.V. Hygienic assessment of the use of masks by airport workers during the COVID-19 pandemic. *Sanitarnyi vrach*, 2022, no. 5, pp. 350–360. DOI: 10.33920/med-08-2205-05 (in Russian).
16. Shashina E.A., Belova E.V., Gruzdeva O.A., Skopin A.Y., Andreev S.V., Zhukova A.V., Zhernov Y.V., Isiutina-Fedotkova T.S. [et al.]. Assessment of bacterial filtration and air permeability of face masks used by people during the Covid-19 pandemic. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 93–100. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.09.eng
17. Tan M., Wang Y., Luo L., Hu J. How the public used face masks in China during the coronavirus disease pandemic: A survey study. *Int. J. Nurs. Stud.*, 2021, vol. 115, pp. 103853. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103853
18. Kirsch F., Lindemann A.-K., Geppert J., Borzekowski D., Lohmann M., Böhl G.-F. Personal Protective Measures during the COVID-19 Pandemic in Germany. *Int. J. Infect. Dis.*, 2022, vol. 121, pp. 177–183. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.05.036
19. Zhang L., Zhu S., Yao H., Li M., Si G., Tan X. Study on Factors of People's Wearing Masks Based on Two Online Surveys: Cross-Sectional Evidence from China. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 7, p. 3447. DOI: 10.3390/ijerph18073447
20. Shashina E.A., Smirnova T.M., Belova E.V., Zhernov Y.V., Khodykina T.M., Makarova V.V., Isiutina-Fedotkova T.S., Zabroda N.N. [et al.]. Analysis of adverse reactions to face mask wearing by transport workers during the COVID-19 pandemic. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2022, no. 2, pp. 19–36. DOI: 10.24412/2411-3794-2022-10202 (in Russian).
21. Neuzorava A.B., Skirkovsky S.V. Face Masks as a Factor in Eventuality of Changes in Driving Safety. *Mir transporta*, 2021, vol. 19, no. 4, pp. 118–125. DOI: 10.30932/1992-3252-2021-19-4-13 (in Russian).
22. Kundu S., Al Banna M.H., Sayeed A., Begum M.R., Brazendale K., Hasan M.T., Habiba S.J., Abid M.T. [et al.]. Knowledge, attitudes, and preventive practices toward the COVID-19 pandemic: an online survey among Bangladeshi residents. *Z. Gesundh. Wiss.*, 2021, pp. 1–15. DOI: 10.1007/s10389-021-01636-5
23. Xue X., Ball J.K., Alexander C., Alexander M.R. All Surfaces Are Not Equal in Contact Transmission of SARS-CoV-2. *Matter*, 2020, vol. 3, no. 5, pp. 1433–1441. DOI: 10.1016/j.matt.2020.10.006
24. Morales M.B., Ortiz-Muñoz L., Duarte Anselmi G., Rada G., COVID-19 L'OVE Working Group. Use of gloves for the prevention of COVID-19 in healthy population: A living systematic review protocol. *Health Sci. Rep.*, 2021, vol. 4, no. 2, pp. e255. DOI: 10.1002/hsr.2255
25. Firouzbakht M., Omidvar S., Firouzbakht S., Asadi-Amoli A. COVID-19 preventive behaviors and influencing factors in the Iranian population; a web-based survey. *BMC Public Health*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 143. DOI: 10.1186/s12889-021-10201-4

26. Joseph N., Singh V.P., Murthy I.V., Raman V., Banihatti Nagaraj M., Shetty R.V., Sai Vemuri K., Shreedhara S., Manja M.S.S. Practices, awareness, and perception towards home-based COVID-19 management among the general population in Mangalore city in South India. *F1000Res.*, 2021, vol. 10, pp. 1271. DOI: 10.12688/f1000research.74514.2
27. Tabary M., Araghi F., Nasiri S., Dadkhahfar S. Dealing with skin reactions to gloves during the COVID-19 pandemic. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2021, vol. 42, no. 2, pp. 247–248. DOI: 10.1017/ice.2020.212
28. Montero-Vilchez T., Martinez-Lopez A., Cuenca-Barrales C., Rodriguez-Tejero A., Molina-Leyva A., Arias-Santiago S. Impact of Gloves and Mask Use on Epidermal Barrier Function in Health Care Workers. *Dermatitis*, 2021, vol. 32, no. 1, pp. 57–62. DOI: 10.1097/DER.0000000000000682
29. Belova E., Shashina E., Zhernov Y., Zabroda N., Sukhov V., Gruzdeva O., Khodykina T., Laponova E. [et al.]. Assessment of Hygiene Indicators When Using Gloves by Transport Workers in Russia during the COVID-19 Pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 1198. DOI: 10.3390/ijerph19031198
30. Mitrokhin O.V., Reshetnikov V.A., Belova E.V., Jakovljevic M. Sanitary and hygienic aspects of the COVID-19 self-isolation. *Open Public Health J.*, 2020, vol. 13, no. 1, pp. 734–738. DOI: 10.2174/1874944502013010734
31. Faulkner J., O'Brien W.J., McGrane B., Wadsworth D., Batten J., Askew C.D., Badenhorst C., Byrd E. [et al.]. Physical activity, mental health and well-being of adults during initial COVID-19 containment strategies: A multi-country cross-sectional analysis. *J. Sci. Med. Sport*, 2021, vol. 24, no. 4, pp. 320–326. DOI: 10.1016/j.jsams.2020.11.016
32. Di Renzo L., Gualtieri P., Pivari F., Soldati L., Attinà A., Cinelli G., Leggeri C., Caparello G. [et al.]. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J. Transl. Med.*, 2020, vol. 18, no. 1, pp. 229. DOI: 10.1186/s12967-020-02399-5
33. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Burlyayeva E.A., Khotimchenko S.A., Baturin A.K., Starodubova A.V., Kambarov A.O., Sheveleva S.A., Zhilinskaya N.V. COVID-19: new challenges for medical science and practical health. *Voprosy pitaniya*, 2020, vol. 89, no. 3, pp. 6–13. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10024 (in Russian).
34. Kifle Z.D., Woldeyohanins A.E., Asmare B., Atanaw B., Mesafint T., Adugna M. Assessment of lifestyle changes during coronavirus disease 2019 pandemic in Gondar town, Northwest Ethiopia. *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 3, pp. e0264617. DOI: 10.1371/journal.pone.0264617
35. Antsiferova A.A., Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Ivanova E.S., Drapkina O.M. Public commitment to the implementation of recommendations to limit the spread of new coronavirus infection in the Russian Federation in the autumn-winter period 2020–2021. *Profilakticheskaya meditsina*, 2022, vol. 25, no. 2, pp. 19–25. DOI: 10.17116/profmed2022502119 (in Russian).
36. Du J., Mayer G., Hummel S., Oetjen N., Gronewold N., Zafar A., Schultz J.H. Mental Health Burden in Different Professions During the Final Stage of the COVID-19 Lockdown in China: Cross-sectional Survey Study. *J. Med. Internet Res.*, 2020, vol. 22, no. 12, pp. e24240. DOI: 10.2196/24240
37. de Barros G.M.M., Pinto Valério F.C.E., Domingos da Silva M.H.F., Gomes Pecorelli D., da Nóbrega Porto V.U., de Avila Silva L. The impacts of the COVID-19 pandemic on the mental health of students. *Research, Society and Development*, 2021, vol. 10, no. 9, pp. e47210918307. DOI: 10.33448/rsd-v10i9.18307
38. Capasso L., D'Alessandro D. Housing and Health: Here We Go Again. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 22, pp. 12060. DOI: 10.3390/ijerph182212060
39. Oh J., Park H. Effects of Changes in Environmental Color Chroma on Heart Rate Variability and Stress by Gender. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022, vol. 19, no. 9, pp. 5711. DOI: 10.3390/ijerph19095711
40. Reshetnikov V., Mitrokhin O., Belova E., Mikhailovsky V., Mikerova M., Alsaegh A., Yakushina I., Royuk V. Indoor Environmental Quality in Dwellings and Lifestyle Behaviors during the COVID-19 Pandemic: Russian Perspective. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 11, pp. 5975. DOI: 10.3390/ijerph18115975
41. Reshetnikov V., Mitrokhin O., Shepetovskaya N., Belova E., Jakovljevic M. Organizational measures aiming to combat COVID-19 in the Russian Federation: the first experience. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, 2020, vol. 20, no. 6, pp. 571–576. DOI: 10.1080/14737167.2020.1823221
42. Mitrokhin O.V., Ermakova N.A., Akimova E.I., Sidorova E.A. COVID-19 – ways to improve the state preparedness for pandemia. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*, 2022, vol. 66, no. 1, pp. 5–10 (in Russian).

Isiutina-Fedotkova T.S., Zhernov Y.V., Makarova V.V., Shcherbakov D.V., Zabroda N.N., Ermakova N.A., Sukhov V.A., Klimova A.A., Kraskevich D.A. Hygienic aspects of anti COVID-19 measures. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 171–183. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.16.eng

Получена: 08.01.2023

Одобрена: 08.02.2023

Принята к публикации: 10.03.2023



Обзорная статья

НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ, СВЯЗАННЫЕ С ФАКТОРАМИ РИСКА УСЛОВИЙ ТРУДА В ГОРНОДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

А.Г. Фадеев¹, Д.В. Горяев¹, Н.В. Зайцева², П.З. Шур², С.В. Редько², В.А. Фокин²

¹Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю, Россия, 660097, г. Красноярск, ул. Каратанова, 21

²Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

Представлен анализ спектра и распространенности нарушений здоровья работающих на горнодобывающих предприятиях Арктической зоны в условиях воздействия разнородных факторов условий труда и производственных процессов. Выявлено, что для трудовых процессов основных профессий работников подземных подразделений горнодобывающих предприятий характерно воздействие комплекса многообразных вредных и (или) опасных производственных факторов: интенсивного производственного шума; повышенных уровней вибрации; аэрозолей преимущественно фиброгенного типа действия, пыли и химических веществ; высокой степени тяжести и напряженности физического труда; неионизирующего электромагнитного излучения. Показано, что в структуре профессиональной патологии горнорабочих, так же, как и в общей, наиболее распространены являющиеся болезнями уха и сосцевидного отростка, вибрационная болезнь, болезни костно-мышечной системы, болезни органов дыхания, нервной системы. Для нормализации условий труда и минимизации воздействия вредных и опасных факторов производственной среды, с целью снижения профессиональных рисков целесообразны всесторонняя гигиеническая оценка внедряемого оборудования, машин и механизмов, установление уровней и дозовых нагрузок факторов рабочей среды и трудового процесса. На этой основе следует разрабатывать инженерно-технические, технологические, медико-профилактические, лечебно-оздоровительные мероприятия, уделяя особое внимание профессиональным группам проходчиков, бурильщиков, взрывников, крепильщиков, машинистов погрузочно-доставочных машин, машинистов буровых установок, горнорабочих горных выработок и очистных забоев, электрослесарей по ремонту и обслуживанию оборудования, электрогазосварщиков. Необходимость применения методологии оценки профессиональных рисков для здоровья работников в горнорудной промышленности Норильского промышленного района с учетом климатических особенностей Арктической зоны представляется чрезвычайно актуальной для обоснования мероприятий по управлению этими рисками и сохранению здоровья работающих.

Ключевые слова: горнодобывающая промышленность, производственные факторы риска, профессиональная заболеваемость, Арктическая зона.

© Фадеев А.Г., Горяев Д.В., Зайцева Н.В., Шур П.З., Редько С.В., Фокин В.А., 2023

Фадеев Алексей Геннадьевич – начальник отдела надзора за условиями труда (e-mail: onut@24.rospotrebnadzor.ru; тел.: 8 (391) 227-66-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1712-9196>).

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

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>).

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

Редько Светлана Валентиновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела анализа риска для здоровья (e-mail: redkovs@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2736-5013>).

Фокин Владимир Андреевич – научный сотрудник отдела анализа риска для здоровья (e-mail: fokin@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0539-7006>).

В соответствии с основами государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2035 г.¹ основными национальными интересами России являются обеспечение высокого качества жизни и благосостояния населения Арктической зоны, развитие Арктической зоны в качестве стратегической ресурсной базы и ее рациональное использование в целях ускорения экономического роста России, охрана окружающей среды.

Арктическая зона является кладовой полезных ископаемых России, без освоения которых невозможно устойчивое развитие страны. Наибольший интерес с экономической точки зрения в Арктической зоне представляет Норильский рудный район, являющийся лидером в России по добыче и производству никеля, меди, кобальта, серебра, металлов платиновой группы. Более трети запасов медных, серебряных руд, 73 % никелевых руд, 95 % металлов платиновой группы России сосредоточены в месторождениях Норильского рудного района, среди которых Октябрьское и Талнахское по запасам не имеют аналогов. Среднее содержание меди в рудах составляет от 1,11 до 4,54 % в «медистых» рудах и 4,06 % в «сплошных». В среднем ежегодно на территории Норильского рудного района добывается 41 % всей меди, 86 % никеля и 83 % кобальта. Норильский рудный район богат залежами серебра – 37,9 % общероссийских запасов. Почти все запасы металлов платиновой группы находятся на территории Норильского рудного района – 15,2 тыс. т (95,6 %) [1, 2]. Суровые арктические условия, загрязнение атмосферного воздуха выбросами металлургических предприятий, подземный способ добычи полезных ископаемых ставят на первое место вопрос по сохранению здоровья населения г. Норильска.

Рабочая среда горнодобывающих производств связана с уникальными условиями труда, представляющими по данным Международной организации труда источник опасности для работников [3]. Многолетними научными исследованиями установлено, что условия труда на объектах горнодобывающей промышленности Сибири и Крайнего Севера формируются комплексом неблагоприятных факторов, определяющих уровни и структуру связанной с работой заболеваемости, в том числе профессиональной: высокая запыленность, шум, вибрация общего и локального действия, выделение токсических газов и аэрозолей фиброгенного действия, повышенные уровни экспозиции химических веществ воздуха рабочей зоны, неионизирующие излучения, а также тяжесть трудового процесса [4, 5].

Проведенный углубленный анализ условий труда на предприятиях горно-металлургического комплекса позволяет констатировать, что самые высокие уровни профессиональной заболеваемости отмечаются среди рабочих, занятых на подземных работах, они в 3–4 раза выше, чем на предприятиях с открытым способом добычи руд. На практике для оценки априорного профессионального риска воздействия факторов рабочей среды на организм работников в настоящее время широко используются результаты специальной оценки условий труда. При этом исследованиями установлено, что общая оценка условий труда в основных профессиях подземных рабочих горнодобывающей отрасли, к которым относятся проходчики, взрывники, крепильщики, машинисты погрузочно-доставочных машин, машинисты буровых установок, оборщики горных выработок, горнорабочие очистного забоя, электрослесари по ремонту и обслуживанию оборудования, характеризуется сочетанным воздействием вредных факторов рабочей среды и соответствует классу труда от среднего до очень высокого (3-й класс, 3.2–3.4 степени) [6, 7]. Значительная степень профессионального риска ущерба здоровью рабочих горнодобывающей промышленности подтверждается высоким уровнем заболеваемости с временной утратой трудоспособности. Высокие уровни общей заболеваемости отмечены у рабочих подземных рудников (проходчики, бурильщики, машинисты буровых установок, электровозов) за счет заболеваний костно-мышечной системы (артрозы, болезни мышц и мягких тканей, дорсопатии), болезней нервной системы (полинейропатии конечностей) и болезней уха (нейросенсорная тугоухость) [8].

В структуре нозологических форм нарушений здоровья с временной утратой трудоспособности работников горнодобывающей промышленности, занятых добычей руд цветных металлов, наибольший удельный вес приходится на болезни костно-мышечной системы (остеохондроз позвоночника, люмбагия, артралгия, деформирующий остеоартроз), болезни органов пищеварения (гастродуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезни поджелудочной железы), системы кровообращения (артериальная гипертензия, варикозная болезнь нижних конечностей), дыхательной системы (острый и хронический бронхит), патологию органов слуха, периферической нервной системы (полинейропатии) [9, 10].

В структуре профессиональной патологии горнорабочих, так же, как и в общей, наиболее распро-

¹ Об Основах государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2035 года: Указ Президента Российской Федерации от 5 марта 2020 г. № 164 [Электронный ресурс] // Президент России. – URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45255> (дата обращения: 27.01.2023); Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Социально-экономическое развитие Арктической зоны Российской Федерации: Постановление Правительства Российской Федерации от 30 марта 2021 г. № 484 [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202104020037> (дата обращения: 27.01.2023).

страненными являются болезни уха и сосцевидного отростка (нейросенсорная тугоухость), вибрационная болезнь, болезни костно-мышечной системы (радикулопатия, плечелопаточный периапартроз и деформирующий остеоартроз), болезни органов дыхания (хронический бронхит, бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких), а также болезни нервной системы (вегетосенсорная полинейропатия) [9].

Многолетние физиолого-гигиенические и клинко-функциональные исследования специфики условий труда работников горнодобывающей промышленности свидетельствуют, что приоритетным профессиональным фактором является длительная и интенсивная шумовая экспозиция и в целом шумовибрационный фактор. По данным ряда авторов, интенсивность воздействия производственного шума у проходчиков Норильского промышленного региона соответствует 3-му классу 3-й степени [11]. Внедрение новой техники с форсированными параметрами по скорости, мощности, нагрузке и интенсификации уже существующих технологических процессов нередко сопровождается увеличением уровней шума и вибрации. Повышенные уровни шума отмечаются при работе скреперных шахтных лебедок, погрузочных машин². В целом шум среди всех производственных факторов на рабочих местах занимает одно из первых мест как не соответствующий гигиеническим нормативам³ и оказывает неблагоприятное воздействие на все органы и системы организма, в первую очередь на органы слуха, поэтому одной из актуальных проблем медицины труда является нейросенсорная тугоухость профессионального генеза [12]. Проблема профилактики профессиональной нейросенсорной тугоухости имеет высокую медико-социальную значимость, так как нарушение слуха развивается у лиц трудоспособного возраста и приводит к ограничению профессиональной деятельности и снижению качества жизни. Структура профессиональных заболеваний работников горнодобывающей промышленности характеризуется высокими показателями вибрационной патологии и нейросенсорной тугоухости с различной степенью снижения слуха от воздействия шума, что обусловлено характером шума, превышающим санитарные нормы преимущественно в средневысоком диапазоне спектра звуковых частот и обладающим наиболее агрессивным действием на слуховой анализатор [5].

Критериями и показателями диагностики профессиональных нарушений органа слуха являются снижение разборчивости речи, шум в ушах, головные боли, боли в области сердца, повышенная утомляемость, слабость.

По данным ряда авторов, обязательными признаками для установления связи заболевания с профессией являются двустороннее поражение органа слуха; постепенное, медленно прогрессирующее развитие заболевания при нормальной слуховой функции при поступлении на работу; наличие обращаемости за медицинской помощью по поводу заболевания ушей; превышение предельно допустимых уровней воздействующего производственного шума; стаж работы в условиях воздействия производственного шума не менее 10 лет [13]. Исследования позволили установить, что средний стаж работы в подземных условиях на момент развития нейросенсорной тугоухости составляет у проходчиков $21,9 \pm 1,8$ г.; у бурильщиков – $23,8 \pm 1,4$ г.²

Важным хроническим эффектом шумового воздействия, не относящимся к слуху, являются заболевания системы кровообращения⁴. Вместе с тем следует отметить, что в развитии и прогрессировании заболеваний системы кровообращения, наряду с генетическими, соматическими, поведенческими, экологическими факторами риска, в последнее десятилетие существенная роль отводится именно производственным факторам. Неблагоприятные факторы рабочей среды и трудового процесса вносят существенный вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии. По критериям причинно-следственной связи нарушений здоровья с работой нарушения, характеризующие установленный механизм развития артериальной гипертензии у работающих в условиях шума, превышающего нормативный уровень, отнесены к профессионально обусловленным⁵ [14, 15].

Однако ранними начальными проявлениями нарушений здоровья от воздействия шума при уровне свыше 70 дБ могут являться дисфункции вегетативной нервной системы [16–18]. Ряд исследований показывает, что у рабочих, подвергавшихся длительному воздействию высокого уровня шума, наблюдаются более высокие показатели систолического и / или диастолического артериального давления, чем у тех, кто не подвергается воздействию данного фактора [12, 19, 20]. По данным отечественных и зарубежных исследователей, установлено, что после 10 лет работы в подземных условиях при длитель-

² Преображенская Е.А. Система управления риском развития профессиональной тугоухости у работников горнодобывающей и машиностроительной промышленности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2013. – 48 с.

³ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2021 г.: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.

⁴ Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.

⁵ Шляпников Д.М. Гигиеническая оценка риска развития артериальной гипертензии и эффекта профилактических мер по его минимизации у работников предприятий по добыче калийных солей в условиях подземных работ: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2016. – 24 с.

ном воздействии шума у работающих, помимо нейросенсорной тугоухости, наблюдается артериальная гипертензия и формируется гипертоническая болезнь на фоне метаболического синдрома и имеющих вегетативных нарушений, усугубляющих течение заболевания [21–23]. Вместе с тем формируется замкнутый круг патологических причинно-следственных реакций организма – истощение механизмов адаптации и функциональные нарушения системы кровообращения, являясь, с одной стороны, следствием неспецифического действия шума на организм, с другой – способствуют развитию и прогрессированию профессиональной тугоухости⁶.

У работников горнодобывающих и металлургических предприятий наблюдается высокая степень экспозиции к производственной вибрации [8, 24]. Следует подчеркнуть, что при выполнении горных работ работники подвергаются одновременно комбинированному воздействию шума и вибрации на фоне суровых климатических условий, а получаемые ими дозовые нагрузки превышают допустимые величины. Например, проходчики на рудниках подвергаются действию интенсивной локальной вибрации (на 4–12 дБ выше ПДК, класс условий труда 3.3), на буровых действует общая вибрация, уровни которой превышают ПДУ на 3–12 дБ, класс 3.2)⁶. Кроме того, вибрация и тяжесть труда почти с одинаковой вероятностью (риском) способствуют развитию и формированию нейросенсорной тугоухости вследствие нарушения церебральной гемодинамики [25]. Таким образом, научными исследованиями доказано, что одной из ведущих форм патологии в условиях современного горнодобывающего производства считается патология вибрационного генеза [26, 27].

В структуре профессиональных заболеваний среди всех работников с впервые выявленными профзаболеваниями от воздействия вибрации на долю полинейропатии конечностей, радикулопатией пояснично-крестцового уровня, изменениями опорно-двигательного аппарата дистрофического характера приходится около трети (27,4 %) случаев [5]. Вибрационная патология от воздействия общей вибрации наиболее часто диагностируется у машинистов различного горного оборудования, буровых. Группу профессий с максимальным риском развития вибрационной патологии вследствие локальной вибрации составили проходчики и горнорабочие очистных забоев.

Научный интерес для диагностики и экспертизы связи заболевания с профессией представляет вертеброгенная патология, так как у лиц, экспонированных к общей вибрации, более распространены радикулопатии, реже – моно-, полинейропатии и вегетосенсорные полинейропатии [4, 27]. За рубежом указанную пато-

логию относят к профессионально обусловленным заболеваниям, имеющим полиэтиологическую природу, где вклад вредных производственных факторов равен 37 %. По данным отечественных исследователей, радикулопатии развиваются преимущественно среди лиц, труд которых связан со статическими и динамическими нагрузками на позвоночник, вынужденной рабочей позой, воздействием вибрации на рабочих местах. При экспозиции к локальной вибрации в структуре вибрационной патологии наибольшее значение имеет вегетосенсорная полинейропатия, при этом риск развития профессиональной патологии при воздействии локальной вибрации выше, чем общей [4, 27]. Вместе с тем специалисты медицины труда все больше внимания уделяют сочетанному действию вредных профессиональных факторов рабочих мест на формирование нейроортопедической патологии⁷.

Одной из характеристик трудового процесса, отражающих преимущественную нагрузку на опорно-двигательный аппарат и функциональные системы организма (сердечно-сосудистую, дыхательную и др.), является тяжесть труда, которая оказывает неблагоприятное воздействие в комплексе с другими факторами профессионального риска (шум, вибрация и др.). Тяжесть трудового процесса оценивают по ряду показателей, выраженных в эргометрических величинах, характеризующих трудовой процесс, независимо от индивидуальных особенностей человека, участвующего в этом процессе. Как известно, основными показателями тяжести трудового процесса являются физическая динамическая нагрузка; масса поднимаемого и перемещаемого груза вручную; стереотипные рабочие движения; статическая нагрузка; рабочая поза; наклоны корпуса; перемещение в пространстве. Вместе с тем в условиях горнодобывающих предприятий труд рабочих характеризуется выраженной тяжестью труда, обусловленной высоким темпом работы и эмоциональными нагрузками (риском для собственной жизни и ответственностью за жизнь других людей). Все основные трудовые операции в очистном и подготовительном забоях рудных шахт, даже механизированных, из-за неудобства рабочей позы и непрерывных перемещений работников следует отнести к тяжелым. Чрезмерные физические нагрузки и частые вынужденные нерациональные рабочие позы вызывают состояние перенапряжения опорно-двигательного аппарата у проходчиков и буровых [28].

Выполнение ряда технологических процессов при современных способах добычи руды остается связанным с работой в вынужденных и неудобных позах, осуществлением стереотипных движений и локальным мышечным напряжением. Общие энерготраты (145–320 ккал/ч) соответствуют средней

⁶ Преображенская Е.А. Указ. соч.

⁷ Суворов В.Г. Медико-биологические основы оценки сочетанного влияния факторов производственной среды и трудового процесса на организм человека: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 48 с.

и тяжелой физической нагрузке. По показателям тяжести трудового процесса у большинства горняков определяется класс условий труда 3.1 [29]. Значительное суммарное время пребывания работника в неудобной рабочей позе является одним из факторов, способствующих развитию перенапряжения в шейно-грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника и развитию заболеваний профессионального генеза (пояснично-крестцовая радикулопатия, плекситы, миофасциты) [28]. Другой значимой профессиональной патологией, которая развивается при воздействии комплекса таких вредных производственных факторов, как региональные мышечные нагрузки, в том числе со сменой рабочих поз, статическая нагрузка, является вегетативно-сенсорная полинейропатия верхних конечностей.

Другими немаловажными факторами производственной среды горнодобывающих предприятий являются повышенные уровни промышленных аэрозолей. В структуре профессиональной заболеваемости в России патология, вызванная воздействием промышленных аэрозолей, стабильно составляет около трети случаев (29,3 %). Так, в горнорудной промышленности при бурении и взрывных работах, при подземной и открытой разработке полезных ископаемых, их погрузке и транспортировке, дроблении и размоле руды, при сварочных работах наблюдается выделение большого количества пыли в воздух рабочей зоны. Причем при высоких концентрациях пыль, в зависимости от химического состава, может обладать фиброгенным, токсическим, раздражающим, аллергенным, канцерогенным эффектом биологического действия. Ряд промышленных видов пыли вызывает профессиональную патологию в форме фиброзного поражения легких – пневмокониозов, а также пылевых бронхитов. Эти виды пыли выделены в особую группу – «аэрозоли преимущественно фиброгенного типа действия» (АПФД).

Известно, что никель и его соединения являются выраженным вредным пневмотропным фактором с аллергическим, токсическим и канцерогенным действием [30–33]. Тонкие пыли медно-никелевого производства характеризуются высокой токсичностью, так как состоят из микро- и наночастиц, обладающих высокой проникающей способностью [31]. Использование самоходных механизмов с дизельными приводами сопровождается повышенными концентрациями токсичных газообразных компонентов выхлопа – оксидами азота, окисями углерода, акролеина, формальдегида, углеводородами. Их среднесменные уровни обычно находятся в пределах гигиенических нормативов, а максимальные превышают ПДК до 5,5 раза для оксидов азота и до 1,5–2,0 раза для оксида углерода.

Профессиональная патология горнорабочих Крайнего Севера характеризуется большой распространенностью таких заболеваний дыхательной системы, как пневмокониозы, острые и хронические пылевые бронхиты, и наиболее часто от общего

числа выявленных профзаболеваний они регистрируются у подземных рабочих [34, 35]. Проведенные клинико-функциональные исследования и анализ профессиональной патологии в горнодобывающей промышленности позволяют заключить, что в последние годы отмечается не только рост профессиональных заболеваний бронхолегочной системы, но наблюдается увеличение тяжелых случаев и осложненных форм пневмокониоза. Кроме того, наличие в рудничной атмосфере комплекса токсико-пылевого фактора воздействия на органы дыхания приводит к развитию астматического бронхита. Исследования отечественных ученых подтверждают и данные зарубежных авторов, например, при изучении профессиональных болезней подземных работников от воздействия пыли показано, что среди горнорабочих Америки, Китая, Южной Африки распространен пневмокониоз [36–38]. По данным ряда авторов, расчет профессионального риска пылевой этиологии для здоровья работников горнорудного производства показывает, что наибольшие уровни риска отмечаются в профессиональных группах проходчиков, наименьший – в группах электрослесарей по ремонту оборудования [39].

Наряду с вышеуказанными данными, клинико-функциональные и санитарно-химические лабораторные исследования доказывают, что после 10 лет стажа профессиональные поражения легких наблюдаются и у лиц, занятых на сварочных работах [40]. По данным современных физико-химических исследований, сварочный аэрозоль имеет сложный состав и зависит от технологии сварки, сварочных материалов и режима сварки. В основном в его состав входят металлы и их окислы (железа, марганца, хрома, меди, никеля, алюминия, вольфрама и др.), газообразные фтористые соединения, а также окиси кремния, углерода, азота [41]. Сварочный аэрозоль оказывает фиброгенное, токсическое, раздражающее, сенсибилизирующее действие. Среди специфических заболеваний сварщиков выделяется группа заболеваний органов зрения. Профилактические мероприятия глазных болезней сварщиков достаточно эффективны, и соответствующие уровни заболеваемости ниже, чем уровни распространенности болезней органов дыхания. У сварщиков могут развиваться пневмокониозы, хронический пылевой бронхит и бронхиальная астма. В их патогенезе наибольшую роль играет ингаляционное воздействие сварочных аэрозолей и пыли [40, 42]. Вместе с тем, по данным отечественных авторов, одним из немногих специфических поражений, вызываемых воздействием неионизирующего электромагнитного излучения при сварочных работах, является развитие катаракты, что может привести к временной, частичной и даже полной потере зрения. Вследствие особого строения сосудистой системы глаза изменения в органе зрения часто появляются раньше, чем в других органах и системах организма. Установлена прямая достоверная корреляция отклонений в сос-

тоянии органа зрения с изменениями в таких наиболее подверженных воздействию условий труда системах, как нервная и сердечно-сосудистая [39]. В основе патогенеза катаракты лежит интенсивное тепловое воздействие на орган зрения волн инфракрасного спектра, доля которых составляет 30–70 % всей энергии излучения сварочной дуги. В результате такого воздействия хрусталик нагревается до температур, превышающих физиологические пределы. Значение имеет и ультрафиолетовая часть спектра, поскольку ультрафиолетовое облучение вызывает воспалительные изменения передних структур глаза – электроофтальмию и конъюнктивит [43–45].

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной научной литературы позволил провести идентификацию потенциальных опасностей и рисков здоровью работников горнодобывающей промышленности и установить следующее. Большинство работников подземных специальностей подвергаются сочетанному воздействию вредных факторов рабочей среды, и их условия труда соответствуют 3-му классу (вредные условия труда) 3.1–3.4 степени, то есть от средней до очень высокой степени вредности и (или) опасности.

Выявлено, что для трудовых процессов основных профессий работников подземных подразделений горнодобывающих предприятий характерно воздействие комплекса многообразных вредных и (или) опасных производственных факторов: интенсивный производственный шум; воздействие повышенных уровней общей и локальной вибрации; ингаляционное воздействие аэрозолей преимущественно фиброгенного типа действия, пыли и химических веществ; высокая степень тяжести и напряженности физического труда; неионизирующее электромагнитное излучение. Профессиональная

патология работников подземных профессий при добыче рудных полезных ископаемых характеризуется высоким уровнем заболеваемости болезнями костно-мышечной, дыхательной, периферической нервной систем; системы кровообращения и органа слуха. Для нормализации условий труда, митигирования воздействия вредных и опасных факторов производственной среды и снижения профессиональных рисков целесообразна всесторонняя гигиеническая оценка внедряемого оборудования, машин и механизмов, установления уровней и дозовых нагрузок факторов рабочей среды и трудового процесса на работников подземных профессий горнодобывающей отрасли. На этой основе должны быть разработаны инженерно-технические, технологические, медико-профилактические, лечебно-оздоровительные мероприятия с особым вниманием к профессиональным группам проходчиков, бурильщиков, взрывников, крепильщиков, машинистов погрузочно-доставочных машин, машинистов буровых установок, горнорабочих горных выработок и очистных забоев, электрослесарей по ремонту и обслуживанию оборудования, электрогазосварщиков. Необходимость применения методологии оценки профессиональных рисков для здоровья работников в горнорудной промышленности Норильского промышленного района с учетом климатических особенностей Арктической зоны представляется чрезвычайно актуальной для обоснования мероприятий по управлению этими рисками и сохранению здоровья работающих.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Минерально-сырьевая база цветной металлургии России / Ю.В. Дмитрак, Б.С. Цидаев, В.Х. Дзапаров, Г.Х. Харебов // Вектор ГеоНаук. – 2019. – Т. 2, № 1. – С. 9–18. DOI: 10.24411/2619-0761-2019-10002
2. Минерально-сырьевые ресурсы российского Севера / С.К. Кузнецов, И.Н. Бурцев, Н.Н. Тимонина, Д.С. Кузнецов // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2022. – Т. 54, № 2. – С. 72–83. DOI: 10.19110/1994-5655-2022-2-72-83
3. The relationship between psychosocial risk and occupational functioning among miners / A. Moscicka-Teske, J. Sadtowska-Wrzesinska, A. Najder, M. Butlewski // Int. J. Occup. Med. Environ. Health. – 2019. – Vol. 32, № 1. – P. 87–98. DOI: 10.13075/ijom.1896.01162
4. Чеботарев А.Г. Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости работников горнодобывающих предприятий // Горная промышленность. – 2018. – Т. 137, № 1. – С. 92–95. DOI: 10.30686/1609-9192-2018-1-137-92-95
5. Медицина труда работников подземных профессий производства добычи полиметаллических медно-цинковых руд / Э.Р. Шайхлисламова, Л.К. Каримова, А.Д. Волгарева, Н.А. Мулдашева // Санитарный врач. – 2020. – № 5. – С. 9–23. DOI: 10.33920/med-08-2005-01
6. Горленко Н.В., Мурзин М.А. Сравнительный анализ профессиональных рисков работников предприятий Иркутской области по добыче полезных ископаемых // XXI век. Техносферная безопасность. – 2018. – Т. 3, № 4 (12). – С. 23–31. DOI: 10.21285/1814-3520-2018-4-23-31
7. Горбанев С.А., Сюрин С.А. Профессиональная патология у работников медно-никелевой промышленности в Кольской Арктике (1989–2018 гг.) // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2020. – Т. 331, № 10. – С. 22–27. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-331-10-22-27
8. Скрипаль Б.А. Состояние здоровья и заболеваемость рабочих подземных рудников горно-химического комплекса Арктической зоны Российской Федерации // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 6. – С. 22–26.
9. Сюрин С.А., Шилов В.В. Особенности нарушений здоровья горняков северных медно-никелевых рудников // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 5. – С. 455–459. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-5-455-459
10. Куренкова Г.В., Лемешевская Е.П. Гигиеническая характеристика условий труда в подземных сооружениях и их влияние на здоровье работников // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 136, № 5. – С. 98–105.
11. Оценка условий труда работников предприятия по добыче железной руды / Т.Н. Страшников, А.М. Олещенко, Д.В. Суржиков, В.В. Кислицина // Санитарный врач. – 2019. – № 8. – С. 23–30.

12. Новые возможности применения вариаций гена MTHFR как маркера индивидуальной чувствительности при оценке профессионального риска гипертензии в условиях воздействия шума / Д.М. Шляпников, П.З. Шур, В.Б. Алексеев, В.М. Ухабов, В.Г. Новоселов, А.Я. Перевалов // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 8. – С. 6–10.
13. Ильяева Е.Н., Волгорева А.Д. Диагностика, экспертиза и профилактика профессиональной нейросенсорной тугоухости в нефтедобывающей и нефтехимической промышленности // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 10. – С. 9–12.
14. Оганов Р.Г. Значение эпидемиологических исследований и доказательной медицины для клинической практики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 4–7. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-4-4-7
15. Оценка риска развития артериальной гипертензии в условиях воздействия шумового и химического факторов производства / И.Н. Федина, П.В. Серебряков, И.В. Смолякова, А.В. Мелентьев // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 2. – С. 21–25.
16. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 151–157.
17. Park S., Lakatta E.G. Role of Inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness // Yonsei Med. J. – 2012. – Vol. 53, № 2. – P. 258–261. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.2.258
18. Vascular stiffness and increased pulse pressure in the aging cardiovascular system / J. Stepan, V. Barodka, D.E. Berkowitz, D. Nyhan // Cardiol. Res. Pract. – 2011. – Vol. 2011. – P. 263585. DOI: 10.4061/2011/263585
19. The epidemiologic study on hearing standard threshold shift using audiometric data and noise level among workers of Isfahan metal industry / S. Pourabdiyan, M. Ghotbi, H.A. Yousefi, E. Habibi, M. Zare // Koomesh. – 2009. – Vol. 10, № 4. – P. 253–260.
20. Hypertension and Exposure to Noise near Airports (HYENA): Study design and noise exposure assessment / L. Jarup, M.-L. Dudley, W. Babisch, D. Houthuijs, W. Swart, G. Pershagen, G. Bluhm, K. Katsouyanni [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2005. – Vol. 113, № 11. – P. 1473–1478. DOI: 10.1289/ehp.8037
21. Профессиональный риск развития болезней системы кровообращения у работников, занятых на выполнении подземных горных работ / Д.М. Шляпников, П.З. Шур, Е.М. Власова, В.Б. Алексеев, Т.М. Лебедева // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 8. – С. 6–9.
22. Роль производственного шума в формировании профессиональной и общесоматической патологии у горнорабочих / Э.Р. Шайхлисламова, А.Д. Волгарева, Л.К. Каримова, Э.Т. Валеева, М.П. Обухова // Санитарный врач. – 2017. – № 7. – С. 21–27.
23. Factors of work environment hazardous for health in opinions of employees working underground in the ‘Bogdanka’ coal mine / J. Strzemecka, M. Gozdziowska, J. Skrodziuk, E.M. Galinska, S. Lachowski // Ann. Agric. Environ. Med. – 2019. – Vol. 26, № 3. – P. 409–414. DOI: 10.26444/aaem/106224
24. Горбанев С.А., Сюрин С.А. Особенности формирования нарушений здоровья у горняков подземных рудников Кольского Заполярья // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. – Т. 65, № 4. – С. 12–19.
25. Дедунов С.В. Особенности сочетанного действия шума и вибрации на формирование профессиональной сенсоневральной тугоухости // Здоровье и окружающая среда: сборник материалов международной научно-практической конференции / под общ. ред. Н.П. Жуковой. – Минск, 2019. – С. 179–180.
26. Сухова А.В., Крючкова Е.Н. Оценка состояния костной ткани у рабочих виброопасных профессий // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 6. – С. 542–546. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-6-542-546
27. Сюрин С.А., Горбанев С.А. Производственная вибрация и вибрационная патология на предприятиях в Арктике // Российская Арктика. – 2019. – № 6. – С. 28–36. DOI: 10.24411/2658-4255-2019-10064
28. Чеботарев А.Г., Матюхин В.В. Тяжесть и напряженность труда работников при добыче полезных ископаемых, меры профилактики // Горная промышленность. – 2013. – Т. 110, № 4. – С. 66–72.
29. Сюрин С.А., Шилов В.В. Профессиональная заболеваемость горняков Кольского Заполярья: факторы ее роста и снижения // Профилактическая и клиническая медицина. – 2016. – Т. 60, № 3. – С. 4–11.
30. Сюрин С.А., Гушин И.В., Никанов А.Н. Профессиональная патология работников различных производств медно-никелевой промышленности Крайнего Севера // Экология человека. – 2012. – № 6. – С. 8–12.
31. Касиков А.Г. Пылевые выбросы медно-никелевого производства и последствия их воздействия на организм человека в условиях Крайнего Севера // Вестник Кольского научного центра РАН. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 58–63.
32. Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons / ed. by C.D. Klaassen. – New York: McGraw-Hill Professional, 2001. – P. 649–650, 837–839.
33. Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer / T.K. Grimsrud, S.R. Berge, T. Haldorsen, A. Andersen // Am. J. Epidemiol. – 2002. – Vol. 156, № 12. – P. 1123–1132. DOI: 10.1093/aje/kwf165
34. Аскарова З.Ф., Аскаров Р.А. Показатели заболеваемости работников горнодобывающих предприятий Южного Урала // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – № 10. – С. 22–27.
35. Бухтияров И.В., Чеботарев А.Г. Гигиенические проблемы улучшения условий труда на горнодобывающих предприятиях // Горная промышленность. – 2018. – Т. 141, № 5. – С. 33–35. DOI: 10.30686/1609-9192-2018-5-141-33-35
36. Potential determinants of coal workers pneumoconiosis, advanced pneumoconiosis, and progressive massive fibrosis among underground coal miners in the United States, 2005–2009 / A.S. Laney, E.L. Petsonk, J.M. Hale, A.L. Wolfe, M.D. Attfield // Am. J. Public Health. – 2012. – Vol. 102, Suppl. 2. – P. S279–S283. DOI: 10.2105/AJPH.2011.300427
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumoconiosis and advanced occupational lung disease among surface coal miners – 16 states, 2010–2011 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. – 2012. – Vol. 61, № 23. – P. 431–434.
38. [Analysis on the incidence of coal workers' pneumoconiosis from 2003 to 2008 in a coal mining group] / Z.-F. Song, H.-Y. Qian, S.-S. Wang, X.-M. Jia, Y. Ye, C.-H. Ni // Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. – 2011. – Vol. 29, № 1. – P. 56–58 (in Chinese).
39. Оценка профессионального риска для здоровья работников горнорудного предприятия от воздействия рудно-породной пыли и токсичных веществ / А.М. Олещенко, Т.Н. Страшников, Д.В. Суржиков, В.В. Кислицина // Бюллетень медицинской науки. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 14–19. DOI: 10.31684/2541-8475.2019.2(14).14-19
40. Влияние условий труда на показатели кардиореспираторной системы и крови у электросварщиков с различным стажем работы / А.В. Елифанов, О.Л. Ковязина, О.Н. Лепунова, А.Д. Шалабодов // Экология человека. – 2018. – Т. 25, № 3. – С. 27–32. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-3-27-32

41. Борскивер И.А. Огненная дуга. Воздействие сварочного аэрозоля на организм электросварщика (ручная дуговая сварка). Рекомендации по измерению // Безопасность и охрана труда. – 2011. – Т. 47, № 2. – С. 66–69.
42. Красовский В.О., Халфин Р.Р., Галиуллин А.Р. К поиску реальных концентраций аэрозоля, действующего на электросварщика // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 21–30.
43. Обухова М.П. Проблемы офтальмопатологии в медицине труда // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 4. – С. 175–181.
44. Красильникова И.В. Воздействие электромагнитных излучений на орган зрения в процессе трудовой деятельности // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 4, № 3 (14). – С. 46–47.
45. Рудченко И.И. Опасности и вредности, возникающие при выполнении сварочных работ в строительстве // Чрезвычайные ситуации: промышленная и экологическая безопасность. – 2019. – Т. 39, № 3. – С. 38–47.

Нарушения здоровья работников, связанные с факторами риска условий труда в горнодобывающей промышленности Арктической зоны (аналитический обзор) / А.Г. Фадеев, Д.В. Горяев, Н.В. Зайцева, П.З. Шур, С.В. Редько, В.А. Фокин // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 184–193. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.17

UDC 613.6

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.17.eng

Read
online

Review

HEALTH DISORDERS IN WORKERS ASSOCIATED WITH HEALTH RISKS AT WORKPLACES IN MINING INDUSTRY IN THE ARCTIC (ANALYTICAL REVIEW)

A.G. Fadeev¹, D.V. Goryaev¹, N.V. Zaitseva², P.Z. Shur², S.V. Red'ko², V.A. Fokin²

¹Krasnoyarsk Regional Office of the Federal Service for Surveillance over Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 21 Karatanova Str., Krasnoyarsk, 660097, Russian Federation

²Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

The review analyzes a range and prevalence of health disorders in workers employed at mining enterprises in the Arctic and exposed to heterogeneous occupational factors. We revealed that working processes typical for basic occupations in underground mining involved exposure to a set of heterogeneous harmful and (or) hazardous occupational factors such as intense occupational noise; elevated vibration; aerosols with predominantly fibrogenic effects, dusts and chemicals; high hardness and intensity typical for physical work; non-ionizing electromagnetic radiation. It was shown that diseases of the ear and mastoid, vibration syndrome, diseases of the musculoskeletal system, respiratory diseases and diseases of the nervous system prevailed both in the structure of general morbidity and in occupational one typical for miners. To create proper working conditions and to minimize effects of harmful and hazardous occupational factors as well as occupational health risks, it is advisable to perform comprehensive hygienic assessment of introduced equipment, machinery and mechanisms; to establish levels and doses of occupational factors. Engineering and technical, technological, medical and preventive and treatment and health-improving activities should be developed on this basis with special emphasis on such occupational groups as drift miners, drill-operators, blasters, timbermen, operators of cargo handling machinery, drilling unit operators, miners in mining outputs and faces, repairmen, and electric gas welders. It seems extremely vital to apply risk assessment methodology to assess occupational health risks for workers employed in mining operations in the Norilsk industrial region considering climatic features of the Arctic. This assessment is important for substantiating relevant activities aimed at managing such risks and protecting workers' health.

Keywords: mining industry, occupational risk factors, occupational morbidity, the Arctic.

© Fadeev A.G., Goryaev D.V., Zaitseva N.V., Shur P.Z., Red'ko S.V., Fokin V.A., 2023

Aleksei G. Fadeev – Head of the Labor Supervision Department (e-mail: onut@24.rospotrebnadzor.ru; tel.: +7 (391) 227-66-43; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1712-9196>).

Dmitrii V. Goryaev – Candidate of Medical Sciences, Head of the Administration, Chief State Sanitary Inspector for the Krasnoyarsk region (e-mail: office@24.rospotrebnadzor.ru; tel.: +7 (391) 226-89-50; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6450-4599>).

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>).

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

Svetlana V. Red'ko – Senior Researcher at the Health Risk Analysis Department (e-mail: redkosv@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2736-5013>).

Vladimir A. Fokin – Researcher at the Health Risk Analysis Department (e-mail: fokin@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0539-7006>).

References

1. Dmitrak Yu.V., Tsidaev B.S., Dzaparov V.Kh., Kharebov G.Kh. Mineral'no-syr'evaya baza tsvetnoi metallurgii Rossii [Mineral resource base of non-ferrous metallurgy in Russia]. *Vektor GeoNauk*, 2019, vol. 2, no. 1, pp. 9–18. DOI: 10.24411/2619-0761-2019-10002 (in Russian).
2. Kuznetsov S.K., Burtsev I.N., Timonina N.N., Kuznetsov D.S. Mineral resources of the Russian North. *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra UrO RAN*, 2022, vol. 54, no. 2, pp. 72–83. DOI: 10.19110/1994-5655-2022-2-72-83 (in Russian).
3. Moscicka-Teske A., Sadtowska-Wrzesinska J., Najder A., Butlewski M. The relationship between psychosocial risk and occupational functioning among miners. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 2019, vol. 32, no. 1, pp. 87–98. DOI: 10.13075/ijomh.1896.01162
4. Chebotarev A.G. Working environment and occupational morbidity of mine personnel, 2018, vol. 137, no. 1, pp. 92–95. DOI: 10.30686/1609-9192-2018-1-137-92-95 (in Russian).
5. Shaikhislamova E.R., Karimova L.K., Volgareva A.D., Muldasheva N.A. Occupational health of workers in underground occupations producing polymetalliccopperzinc ores. *Sanitarnyi vrach*, 2020, no. 5, pp. 9–23. DOI: 10.33920/med-08-2005-01 (in Russian).
6. Gorlenko N.V., Murzin M.A. Comparative analysis of occupational risks for mining employees in Irkutsk region. *XXI vek. Tekhnosfermaya bezopasnost'*, 2018, vol. 3, no. 4 (12), pp. 23–31. DOI: 10.21285/1814-3520-2018-4-23-31 (in Russian).
7. Gorbanev S.A., Syurin S.A. Occupational diseases in workers of copper and nickel industry in the Kola Arctic (1989–2018). *ZNiSO*, 2020, vol. 331, no. 10, pp. 22–27. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-331-10-22-27 (in Russian).
8. Skripal B.A. Health state and morbidity of underground mines in mining chemical enterprise in Arctic area of Russian Federation. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2016, no. 6, pp. 22–26 (in Russian).
9. Siurin S.A., Shilov V.V. Features of health disorders in miners employed at northern copper-nickel mines. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 5, pp. 455–459. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-5-455-459 (in Russian).
10. Kurenkova G.V., Lemeshevskaya E.P. Hygienic characteristics of working conditions in underground structures and their impact on the health of workers. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*, 2015, vol. 136, no. 5, pp. 98–105 (in Russian).
11. Strashnikova T.N., Oleschenko A.M., Surzhikov D.V., Kislitsyna V.V. Assessment of working conditions for the workers of iron ore mining enterprise. *Sanitarnyi vrach*, 2018, no. 8, pp. 23–30 (in Russian).
12. Shlyapnikov D.M., Shur P.Z., Alexeev V.B., Uhabov V.M., Novoselov V.G., Perevalov A.Ya. New potential of MTHFR gene variations application as an individual sensitivity marker in evaluation of occupational risk of arterial hypertension under exposure to noise. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2016, no. 8, pp. 6–10 (in Russian).
13. Ilkayeva E.N., Volgareva A.D. Diagnosis, expert examination and prevention of occupational neurosensory deafness in workers of oil producing and petrochemical industries. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2008, no. 10, pp. 9–12 (in Russian).
14. Oganov R.G. Importance of the epidemiologic studies and evidence-based medicine for clinical practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2015, vol. 14, no. 4, pp. 4–7. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-4-4-7 (in Russian).
15. Fedina I.N., Serebryakov P.V., Smolyakova I.V., Melent'ev A.V. Evaluation of arterial hypertension risk under exposure to noise and chemical occupational hazards. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2017, no. 2, pp. 21–25 (in Russian).
16. Suchkov I.A. Correction of endothelial dysfunction: current state of the problem (literature review). *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova*, 2012, vol. 20, no. 4, pp. 151–157 (in Russian).
17. Park S., Lakatta E.G. Role of Inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med. J.*, 2012, vol. 53, no. 2, pp. 258–261. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.2.258
18. Steppan J., Barodka V., Berkowitz D.E., Nyhan D. Vascular stiffness and increased pulse pressure in the aging cardiovascular system. *Cardiol. Res. Pract.*, 2011, vol. 2011, pp. 263585. DOI: 10.4061/2011/263585
19. Pourabdiyan S., Ghotbi M., Yousefi H.A., Habibi E., Zare M. The epidemiologic study on hearing standard threshold shift using audiometric data and noise level among workers of Isfahan metal industry. *Koomesh*, 2009, vol. 10, no. 4, pp. 253–260.
20. Jarup L., Dudley M.-L., Babisch W., Houthuijs D., Swart W., Pershagen G., Bluhm G., Katsouyanni K. [et al.]. Hypertension and Exposure to Noise near Airports (HYENA): Study design and noise exposure assessment. *Environ. Health Perspect.*, 2005, vol. 113, no. 11, pp. 1473–1478. DOI: 10.1289/ehp.8037
21. Shlyapnikov D.M., Shur P.Z., Vlasova E.M., Alexeyev V.B., Lebedeva T.M. Occupational risk of cardiovascular diseases in workers engaged into underground mining. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2015, no. 8, pp. 6–9 (in Russian).
22. Shaikhislamova E.R., Volgareva A.D., Karimova L.K., Valeeva E.T., Obukhova M.P. The role of work-related noise in the development of occupational and somatic pathology in miners. *Sanitarnyi vrach*, 2017, no. 7, pp. 21–27 (in Russian).
23. Strzemecka J., Gozdziowska M., Skrodziuk J., Galinska M., Lachowski S. Factors of work environment hazardous for health in opinions of employees working underground in the 'Bogdanka' coal mine. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 2019, vol. 26, no. 3, pp. 409–414. DOI: 10.26444/aaem/106224
24. Gorbanyov S.A., Syurin S.A. Formation of health conditions in underground miners in the polar regions of the Kola Peninsula. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2017, vol. 65, no. 4, pp. 12–19 (in Russian).
25. Dedunov S.V. Osobennosti sochetannogo deistviya shuma i vibratsii na formirovanie professional'noi sonevral'noi tugoukhosti [Features of the combined effect by noise and vibration on the development of occupational sensorineural hearing loss]. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sbornik materialov mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. In: N.P. Zhukova ed. Minsk, 2019, pp. 179–180 (in Russian).
26. Sukhova A.V., Kryuchkova E.N. Assessment of the status of bone tissue in the working vibration threatening occupations. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 6, pp. 542–546. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-6-542-546 (in Russian).
27. Syurin S.A., Gorbanev S.A. Production vibration and vibration-related pathology at enterprises in the Arctic. *Rossiiskaya Arktika*, 2019, no. 6, pp. 28–36. DOI: 10.24411/2658-4255-2019-10064 (in Russian).

28. Chebotarev A.G., Matyukhin V.V. Tyazhest' i napryazhennost' truda rabotnikov pri dobyche poleznykh iskopaemykh, mery profilaktiki [The severity and intense of work in mining operations, preventive measures]. *Gornaya promyshlennost'*, 2013, vol. 110, no. 4, pp. 66–72 (in Russian).
29. Syurin S.A., Shilov V.V. Occupational morbidity of miners in Kola polar region: factors of its growth and decline. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2016, vol. 60, no. 3, pp. 4–11 (in Russian).
30. Syurin S.A., Gushchin I.V., Nikanov A.N. Occupational pathology of workers employed in different productions of copper-nickel industry in Far North. *Ekologiya cheloveka*, 2012, no. 6, pp. 8–12 (in Russian).
31. Kasikov A.G. Particulate emissions from copper-nickel production and the consequences of their impact on human body in the Far North. *Vestnik Kol'skogo nauchnogo tsentra RAN*, 2017, vol. 9, no. 4, pp. 58–63 (in Russian).
32. Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. In: C.D. Klaassen ed. NY, McGraw-Hill Professional, 2001, pp. 649–650, 837–839.
33. Grimsrud T.K., Berge S.R., Haldorsen T., Andersen A. Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 2002, vol. 156, no. 12, pp. 1123–1132. DOI: 10.1093/aje/kwf165
34. Askarova Z.F., Askarov R.A. Morbidity parameters in mining industry workers of southern Urals. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2009, no. 10, pp. 22–27 (in Russian).
35. Bukhtiyarov I.V., Chebotarev A.G. Gigienicheskie problemy uluchsheniya uslovii truda na gornodobyvayushchikh predpriyatiyakh [Hygienic problems of improving working conditions at mining enterprises]. *Gornaya promyshlennost'*, 2018, vol. 141, no. 5, pp. 33–35. DOI: 10.30686/1609-9192-2018-5-141-33-35 (in Russian).
36. Laney A.S., Petsonk E.L., Hale J.M., Wolfe A.L., Attfield M.D. Potential determinants of coal workers pneumoconiosis, advanced pneumoconiosis, and progressive massive fibrosis among underground coal miners in the United States, 2005–2009. *Am. J. Public Health*, 2012, vol. 102, suppl. 2, pp. S279–S283. DOI: 10.2105/AJPH.2011.300427
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumoconiosis and advanced occupational lung disease among surface coal miners – 16 states, 2010–2011. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2012, vol. 61, no. 23, pp. 431–434.
38. Song Z.-F., Qian H.-Y., Wang S.-S., Jia X.-M., Ye Y., Ni C.-H. [Analysis on the incidence of coal workers pneumoconiosis from 2003 to 2008 in a coal mining group]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 2011, vol. 29, no. 1, pp. 56–58. (in Chinese).
39. Oleshchenko A.M., Strashnikova T.N., Surzhikov D.V., Kisilitsyna V.V. Assessment of occupational risk to health of mining workers from exposure of ore and rock dust and toxic substances. *Bulletin of medical science*, 2019, vol. 14, no. 2, pp. 12–16. DOI: 10.31684/2542-1336.2019.2(14).12-16
40. Elifanov A.V., Kovyazina O.L., Lepunova O.N., Shalabodov A.D. The impact of working conditions on indicators of cardiorespiratory system and blood in electric welders with different length of work. *Ekologiya cheloveka*, 2018, vol. 25, no. 3, pp. 27–32. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-3-27-32 (in Russian).
41. Borskiver I.A. Ognennaya duga. Vozdeistvie svarochnogo aerolya na organizm elektrosvarshchika (ruchnaya dugovaya svarka). Rekomendatsii po izmereniyu [Fire arc. The effect of welding aerosol on the body of an electric welder (manual arc welding). Measurement recommendations]. *Bezopasnost' i okhrana truda*, 2011, vol. 47, no. 2, pp. 66–69 (in Russian).
42. Krasovskiy V.O., Khalfin R.R., Galiullin A.R. To search of real concentration of the aerosol of the acting electric welder. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2017, no. 5, pp. 21–30 (in Russian).
43. Obukhova M.P. Problems of ophthalmopathology in occupational health. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*, 2015, no. 4, pp. 175–181 (in Russian).
44. Krasilnikova I.V. The effects of electromagnetic radiation to the organ of vision in the process of professional activity. *Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*, 2016, vol. 4, no. 3 (14), pp. 46–47 (in Russian).
45. Rudchenko I.I. Opasnosti i vrednosti, vznikayushchie pri vypolnenii svarochnykh rabot v stroitel'stve [Dangers and hazards that arise due to use of welding in construction]. *Chrezvychaynye situatsii: promyshlennaya i ekologicheskaya bezopasnost'*, 2019, vol. 39, no. 3, pp. 38–47 (in Russian).

Fadeev A.G., Goryaev D.V., Zaitseva N.V., Shur P.Z., Red'ko S.V., Fokin V.A. Health disorders in workers associated with health risks at workplaces in mining industry in the Arctic (analytical review). *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 184–193. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.17.eng

Получена: 18.12.2022

Одобрена: 09.02.2023

Принята к публикации: 10.03.2023

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

Первый квартал 2023 г. (19 декабря 2022 г. – 18 марта 2023 г.)

Решение Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 25.11.2022 № 173 «О внесении изменений в технический регламент Таможенного союза “О безопасности пищевой продукции” (ТР ТС 021/2011)»

Внесены отдельные требования и идентификационные признаки, устанавливаемые для шоколада, шоколадных изделий, шоколадной глазури, шоколадной массы и какао-продуктов.

Решение Коллегии ЕЭК от 17.01.2023 № 7 «О внесении изменений в Правила оформления свидетельства о государственной регистрации продукции»

С 30 календарных до 15 рабочих дней сокращен срок для выдачи уполномоченным органом свидетельства о государственной регистрации продукции. Исключено требование о необходимости приложения копии договора с испытательной лабораторией (центром) или письма испытательной лаборатории (центра) при предоставлении проб (образцов) продукции, изготовленной вне таможенной территории ЕАЭС, в целях проведения исследований (испытаний) и измерений на ее соответствие Единым санитарным требованиям.

Решение Совета ЕЭК от 15.02.2023 № 23 «О внесении изменений в приложение № 5 к техническому регламенту Евразийского экономического союза “О безопасности мяса птицы и продукции его переработки” (ТР ЕАЭС 051/2021)»

Внесены уточнения в гигиенические требования безопасности продуктов убоя птицы и продукции из мяса птицы для детского питания. Изменениями снижены допустимые уровни нитритов в колбасных изделиях для питания детей старше 3 лет, а также допустимые уровни нитрозаминов в консервах из мяса птицы, пастеризованных колбасках, мясорастительных и растительно-мясных консервах, полуфабрикатах, паштетах и кулинарных изделиях.

Решение Коллегии ЕЭК от 14.03.2023 № 31 «О перечне международных и региональных (межгосударственных) стандартов, а в случае их отсутствия – национальных (государственных) стандартов, в результате применения которых на добровольной основе обеспечивается соблю-

дение требований технического регламента Таможенного союза «О безопасности продукции, предназначенной для детей и подростков» (ТР ТС 007/2011), и перечне 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 ТР ТС 007/2011 и осуществления оценки соответствия объектов технического регулирования»

Актуализированы перечни стандартов, необходимых для применения и исполнения требований технического регламента Таможенного союза «О безопасности продукции, предназначенной для детей и подростков» (ТР ТС 007/2011).

Признается утратившим силу пункт 2 Решения Комиссии Таможенного союза от 23.09.2011 № 797 «О принятии технического регламента Таможенного союза “О безопасности продукции, предназначенной для детей и подростков”», которым утверждены аналогичные стандарты.

Решение Коллегии ЕЭК от 14.03.2023 № 30 «О порядке введения в действие изменений в ТР ТС 021/2011 “О безопасности пищевой продукции”»

В течение 24 месяцев с даты вступления в силу изменений в ТР ТС 021/2011, внесенных Решением Совета ЕЭК от 25 ноября 2022 г. № 173, допускается производство и выпуск в обращение пищевой продукции в соответствии с обязательными требованиями, установленными указанным техническим регламентом. Обращение такой продукции допускается в течение срока годности, установленного ее изготовителем.

Решение Коллегии ЕЭК от 14.03.2023 № 34 «О порядке введения в действие изменений в ТР ТС 033/2013 “О безопасности молока и молочной продукции”»

Уточнен срок действия документов об оценке соответствия, выданных в отношении продукции, являющейся объектом регулирования ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции» и срок производства и выпуска в обращение указанной

продукции с учетом вступления в силу Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 23 сентября 2022 г. № 143.

Постановление Правительства РФ от 29.12.2022 № 2516 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 10 марта 2022 г. № 336»

На 2023 г. продлен мораторий на проведение ряда внеплановых проверок ЮЛ и ИП. Соответствующие изменения внесены в постановление Правительства от 10 марта 2022 г. № 336 «Об особенностях организации и осуществления государственного контроля (надзора), муниципального контроля». Закреплено право контрольного органа исключить плановую проверку из плана контрольных мероприятий, если в течение 3 месяцев до даты проверки был проведен профилактический визит по просьбе контролируемого лица.

Постановление Правительства РФ от 23.12.2022 № 2395 «О внесении изменения в приложение к Положению о федеральной государственной информационной системе сведений санитарно-эпидемиологического характера»

Расширен состав информации, размещаемой в государственной информационной системе сведений санитарно-эпидемиологического характера. Подлежат размещению данные расшифровки генома возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний.

Постановление Правительства РФ от 12.01.2023 № 12 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 6 февраля 2021 г. № 128»

Расширен перечень сведений, включаемых в реестр обязательных требований.

В число сфер общественных отношений в перечень включены в том числе: трудовые отношения и соцобслуживание; градостроительная деятельность; аудиторские услуги; безопасность дорожного движения; реклама; туризм.

Постановление Правительства РФ от 18.01.2023 № 35 «О порядке государственной регистрации генно-инженерно-модифицированных организмов, предназначенных для выпуска в окружающую среду, а также продукции, полученной с применением таких организмов или содержащей такие организмы, включая указанную продукцию, ввозимую на территорию Российской Федерации, и признании утратившими силу некоторых актов и отдельных положений некоторых актов Правительства Российской Федерации»

С 1 сентября 2023 г. применяются актуализированные правила государственной регистрации

генно-инженерно-модифицированных организмов, предназначенных для выпуска в окружающую среду, а также продукции, полученной с применением таких организмов или содержащей такие организмы. Предусматривается, что выданные ранее свидетельства о государственной регистрации генно-инженерно-модифицированных организмов действуют до истечения указанного в них срока.

Постановление Правительства РФ от 23.01.2023 № 63 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 12 марта 2022 г. № 353 и признании утратившим силу отдельного положения постановления Правительства Российской Федерации от 12 сентября 2022 г. № 1589»

Продлено на 12 месяцев действие срочных разрешений, сроки действия которых истекают в 2023 г. Среди них в том числе: лицензии на теле-, радиовещание; госрегистрация лекарственных препаратов для ветеринарного применения; разрешения на судовые радиостанции, используемые на морских судах, судах внутреннего и смешанного (река – море) плавания, и др. Установлены особенности разрешительных режимов в сфере охраны здоровья граждан и обращения лекарственных средств для медицинского применения. Продлена на 2023 г. возможность упрощения разрешительных процедур.

Постановление Правительства РФ от 16.02.2023 № 233 «О внесении изменения в Положение о Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека»

Роспотребнадзор наделен полномочиями по проведению молекулярно-генетического мониторинга возбудителей инфекционных и паразитарных болезней. Указанный мониторинг осуществляется по результатам молекулярно-генетических исследований, проводимых методом секвенирования. Соответствующие изменения внесены в Положение о Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, утвержденное постановлением Правительства от 30 июня 2004 г. № 322.

Постановление Правительства РФ от 10.03.2023 № 372 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации и признании утратившим силу отдельного положения акта Правительства Российской Федерации»

До 2030 г. установлена возможность проведения плановых проверок только в отношении отдельных объектов. Предусмотрена возможность проведения плановых проверок только в отноше-

нии объектов контроля, отнесенных к категориям чрезвычайно высокого и высокого риска причинения вреда, а также опасных производственных объектов II класса опасности и гидротехнических сооружений II класса. Продлена возможность проведения профилактических визитов в отношении образовательных учреждений – школ, детских садов (в случае отнесения их объектов контроля к категории чрезвычайно высокого или высокого риска) – вместо плановых контрольных (надзорных) мероприятий. Установлена возможность проведения обязательного профилактического визита на основании поручений Президента или Правительства.

Постановление Правительства РФ от 16.03.2023 № 402 «Об особенностях организации и осуществления государственного контроля (надзора) и муниципального контроля на территориях Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики, Запорожской области и Херсонской области»

До 1 января 2024 г. установлен особый порядок организации и осуществления государственного контроля (надзора) и муниципального контроля на территориях новых регионов. Проведение внеплановых контрольных (надзорных) мероприятий, внеплановых проверок допускается в том числе при условии согласования с органами прокуратуры по определенным основаниям. Плановые контрольные (надзорные) мероприятия, плановые проверки не проводятся.

Приказ Роспотребнадзора от 06.12.2022 № 652 «Об утверждении формы разрешения на ввоз (вывоз) патогенных микроорганизмов и вирусов I–IV групп патогенности – возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных»

Утверждена форма выдаваемого Роспотребнадзором разрешения на ввоз (вывоз) патогенных микроорганизмов и вирусов I–IV групп патогенности – возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных. В разрешении указывается в числе прочих сведений информация о грузополучателе или грузоотправителе, цель и сроки ввоза и вывоза, предполагаемое место и время перемещения через Государственную границу РФ.

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 14.12.2022 № 23 «О внесении изменений в постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.07.2022 № 20 “О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидемическом сезоне 2022–2023 годов”»

Лиц с симптомами острых респираторных инфекций будут тестировать на грипп и ОРВИ.

Время доставки биологического материала для исследования на ОРВИ и грипп в лабораторию не должно превышать 24 ч с момента его отбора, а срок выполнения лабораторного исследования – 24 ч с момента поступления биологического материала в лабораторию до получения его результата медицинской организацией, направившей биологический материал.

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 30.12.2022 № 24 «О внесении изменений в санитарные правила и нормы СанПиН 1.2.3685-21 “Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания”, утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 2»

Требования к печатным изданиям и книжной продукции для взрослых исключены из гигиенических нормативов и требований к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. Документом исключены требования к шрифтовому оформлению текста статей в журналах и выворотки шрифта.

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 08.02.2023 № 1 «О проведении подчищающей иммунизации против кори на территории Российской Федерации»

С 3 апреля по 31 декабря 2023 г. регионам поручено провести мероприятия по подчищающей иммунизации населения против кори, включая трудовых мигрантов, не привитых против кори, не имеющих сведений о прививках и не болевших корью ранее.

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 08.02.2023 № 2 «О проведении иммунизации населения Российской Федерации против дифтерийной инфекции»

Регионам рекомендовано обеспечить своевременную иммунизацию населения против дифтерии в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Рекомендовано привить от дифтерии не менее 95 % населения во всех возрастных группах, обратив внимание на иммунизацию кочующего населения, вынужденных переселенцев, мигрантов и лиц, работающих вахтовым методом. В срок до 20 мая 2023 г. рекомендуется принять дополнительные меры по улучшению диагностики и профилактики дифтерии в условиях рисков завоза дифтерийной инфекции из неблагополучных территорий.

МР 3.1.2.0304-22. «3.1.2. Инфекции дыхательных путей. Лабораторная диагностика острых респираторных инфекций, в том числе гриппа и COVID-19 в условиях их смешанной циркуляции. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 07.12.2022)

Установлено, что проведение лабораторных исследований на острые респираторные инфекции и COVID-19 может проводиться любым из методов, определяющих антиген возбудителя или генетический материал возбудителя, с использованием зарегистрированных диагностических препаратов и тест-систем.

МУ 3.1.3798-22. «3.1. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. Обеспечение эпидемиологической безопасности нестерильных эндоскопических вмешательств на желудочно-кишечном тракте и дыхательных путях. Методические указания» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 25.11.2022)

Методические указания введены взамен:

МУ 3.1.3420-17 «Обеспечение эпидемиологической безопасности нестерильных эндоскопических вмешательств на желудочно-кишечном тракте и дыхательных путях», утвержденных Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ 20.02.2017; МУ 3.5.1937-04 «Очистка, дезинфекция и стерилизация эндоскопов и инструментов к ним», утвержденных Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ, Первым заместителем Министра здравоохранения РФ 04.03.2004.

МР 3.1.5.0298-22. «3.1.5. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. ВИЧ-инфекция. Предупреждение развития заболеваний папилломавирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных лиц. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.08.2022)

Методические рекомендации (далее – МР) определяют алгоритм выполнения комплекса санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий раннего выявления онкологической патологии ВПЧ-ассоциированной этиологии у ВИЧ-инфицированных женщин и мужчин. Содержат рекомендации по вакцинации, а также скринингу предраковых заболеваний шейки матки, ануса, анального канала и полового члена для профилактики развития злокачественных новооб-

разований указанной локализации у ВИЧ-инфицированных пациентов. Введены взамен МР 3.1.0155-19 «Предупреждение развития заболеваний папилломавирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных женщин», утвержденных Главным государственным санитарным врачом РФ 29.11.2019.

МР 3.1.2.0303-22. «3.1.2. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. Инфекции дыхательных путей. Методика расчета эпидемических порогов по заболеваемости гриппом и острыми респираторными инфекциями для проведения оперативного анализа эпидемиологической ситуации в отдельных субъектах Российской Федерации. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 25.11.2022)

Рекомендации содержат методику расчета эпидемических порогов для анализа заболеваемости гриппом и ОРВИ в условиях произошедших в период пандемии COVID-19 изменений в структуре возбудителей ОРВИ, циркулирующих среди населения, при отсутствии ретроспективных данных за пятилетний период.

МР 3.1.0302-22. «3.1. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. Методика определения геновариантов “Омикрон” и “Дельта” SARS-CoV-2 методом ПЦР в режиме реального времени. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10.10.2022)

Применение методики позволяет оперативно получить результат с принадлежностью вируса к линии «Дельта» или «Омикрон», а также предположить появление нового геноварианта, что является, в совокупности с секвенированием выборочных проб, элементом мониторинга, осуществляемого в рамках эпидемиологического надзора за новой коронавирусной инфекцией.

Рекомендации по обеспечению безопасности питьевой воды в розлив (приложение к письму Роспотребнадзора от 27.10.2022 № 02/21285-2022-3)

Роспотребнадзором разработаны рекомендации по обеспечению безопасности и качества питьевой воды, разливаемой в тару потребителя. Приводятся необходимые процессы очистки и дезинфекции при получении и реализации питьевой воды в розлив, рекомендуемый порядок информирования потребителей, порядок осуществления производственного контроля. Даются рекомендации по организации контроля качества реализуемой питьевой воды, устанавливается минимальный перечень показателей, подлежащих производственному контролю.

Приказ Минцифры России от 30.09.2022 № 730 «Об утверждении правил пользования государственной информационной системы “Типовое облачное решение по автоматизации контрольной (надзорной) деятельности”»

Установлено, что оператор ГИС ТОР КНД – Минцифры России, а ее пользователями являются, в частности: федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в области государственного контроля (надзора) и муниципаль-

ного контроля; федеральные органы исполнительной власти, осуществляющие нормативно-правовое регулирование в отношении отдельных видов государственного контроля (надзора), муниципального контроля; контрольные (надзорные) органы; Аппарат Правительства Российской Федерации и др.

Документом закреплены права и обязанности пользователей ГИС ТОР КНД, порядок организации получения доступа к системе, а также информационного взаимодействия ГИС ТОР КНД с иными информационными системами.

«АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ»

Приглашаем Вас оформить подписку на 2023 год на журнал «Анализ риска здоровью», выбрав любой удобный для Вас способ подписки:

1. На сайте **ООО «Агентство «Книга-Сервис»**: https://www.akc.ru/itm/analiz-riska-zdorovy_u/ (подписной индекс журнала – Е83927). Цена подписки по прейскуранту.
2. На сайте Объединенного каталога **«Пресса России»**: <https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/f04153/> (подписной индекс журнала – 83927). Цена подписки по прейскуранту.
3. Непосредственно **в редакции журнала** (заявку можно отправить на эл. почту journal@fcrisk.ru). Цена подписки на год: 5760 руб. (бандеролью с уведомлением).

