

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109943>

Мелкодисперсные взвешенные вещества в атмосферном воздухе как фактор риска бронхиальной астмы у взрослых

Л.М. Фатхутдинова¹, Г.А. Тимербулатова¹, Ш.Х. Зарипов², Л.И. Яппарова¹,
А.В. Абляева¹, А.А. Савельев², Е.П. Сизова³, Р.Р. Залялов⁴

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация;

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация;

³ Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан), Казань, Российская Федерация;

⁴ Республиканский медицинский информационно-аналитический центр, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Целью исследования явилось изучение роли мелкодисперсных взвешенных частиц в атмосферном воздухе в формировании аллергического, неаллергического и смешанного фенотипов бронхиальной астмы у взрослых.

Методы. Анализ загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными частицами в г. Казани выполняли по базе данных социально-гигиенического мониторинга Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан за 2014–2020 гг. Для изучения взаимосвязи между уровнем загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными частицами и бронхиальной астмой у взрослых (18–65 лет) проведён ретроспективный анализ заболеваемости бронхиальной астмой (коды по МКБ-10 J45.0, J45.1, J45.8) за тот же период среди населения г. Казани. Использовали региональную медицинскую информационную систему «Электронное здравоохранение Республики Татарстан». Статистическое моделирование осуществляли с применением метода смешанных моделей на основе распределения Пуассона или отрицательного биномиального распределения.

Результаты. Среднегодовой абсолютный риск бронхиальной астмы у взрослого населения г. Казани составил 0,51 на 100 населения в возрасте 18–65 лет, прирост — 0,09 на 100 населения (17,6%) в год ($p=0,039$). Увеличение максимальных годовых концентраций $PM_{2,5}$ на 10 мкг повышало абсолютный риск неаллергической бронхиальной астмы на 0,066 на 100 населения в возрасте 18–65 лет ($p=0,043$). Аналогичные зависимости, но без статистической значимости на уровне $p < 0,05$, выявлены для таких экспозиционных параметров, как максимальные годовые массовые концентрации PM_{10} и массы частиц, депонированных в трахеобронхиальном и альвеолярном отделах лёгких. Для аллергической и смешанной астмы не выявлено статистически значимых связей с массовыми концентрациями и депонированными дозами взвешенных частиц.

Выводы. Загрязнение атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами повышает риск развития неаллергического фенотипа бронхиальной астмы у взрослых, что может быть связано с особыми патогенетическими механизмами, в том числе реакцией эпителия на осаждение мелкодисперсных частиц.

Ключевые слова: бронхиальная астма; взвешенные вещества; максимальные годовые концентрации; депонированные дозы; атмосферный воздух; 18–65 лет; заболеваемость.

Как цитировать:

Фатхутдинова Л.М., Тимербулатова Г.А., Зарипов Ш.Х., Яппарова Л.И., Абляева А.В., Савельев А.А., Сизова Е.П., Залялов Р.Р. Мелкодисперсные взвешенные вещества в атмосферном воздухе как фактор риска бронхиальной астмы у взрослых // Экология человека. 2022. Т. 29, № 12. С. 875–887.
DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109943>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109943>

Particulate matter in the ambient air as a risk factor of bronchial asthma in adults

Liliya M. Fatkhutdinova¹, Guzel A. Timerbulatova¹, Shamil K. Zaripov², Lyalya I. Yapparova¹, Anastasiya V. Ablyayeva¹, Anatolii A. Saveliev², Elena P. Sizova³, Ramil R. Zalyalov⁴

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;

² Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation;

³ Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan (Tatarstan), Kazan, Russian Federation;

⁴ Republican Medical Center for Information and Analysis, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: to study the role of fine suspended particles in the atmospheric air in the formation of allergic, non-allergic and mixed phenotypes of bronchial asthma in adults.

METHODS: The analysis of atmospheric air pollution by fine particles in Kazan was carried out according to the database of social and hygienic monitoring of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan for 2014–2020. To study the relationship between the level of atmospheric air pollution with fine particles and bronchial asthma in adults (18–65 years old), a retrospective analysis of the incidence of bronchial asthma (ICD-10 codes J45.0, J45.1, J45.8) was carried out during the same period among the population of Kazan. The regional medical information system "Electronic Health of the Republic of Tatarstan" was used. Statistical modeling was carried out using the method of mixed models based on the Poisson distribution or the negative binomial distribution.

RESULTS: The average annual absolute risk of bronchial asthma in the adult population of Kazan was 0.51 per 100 people aged 18–65 years, an increase of 0.09 per 100 people (17.6%) per year ($p=0.039$). An increase in the annual maximum concentrations of $PM_{2.5}$ by 10 μg increased the absolute risk of non-allergic bronchial asthma by 0.066 per 100 people aged 18–65 years ($p=0.043$). Similar dependences, but without statistical significance at the level of $p < 0.05$, were found for such exposure parameters as the mass concentration of PM_{10} and the mass of particles deposited in the tracheobronchial and alveolar sections of the lungs. For allergic and mixed asthma, no statistically significant relationships with mass concentrations and deposited doses of suspended particles were found.

CONCLUSION: Air pollution with fine suspended particles increases the risk of developing a non-allergic phenotype of adult bronchial asthma, which may be associated with specific pathogenetic mechanisms, including the reaction of the epithelium to the deposition of fine particles.

Keywords: bronchial asthma; ambient particulate matter; annual maximal concentrations; deposited doses; ambient air; 18-65-year-old; incidence.

To cite this article:

Fatkhutdinova LM, Timerbulatova GA, Zaripov ShKh, Yapparova LI, Ablyayeva AV, Saveliev AA, Sizova EP, Zalyalov RR. Particulate matter in the ambient air as a risk factor of bronchial asthma in adults. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(12):875–887. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109943>

Received: 07.09.2022

Accepted: 29.11.2022

Published online: 09.01.2022

ВВЕДЕНИЕ

Одна из актуальных проблем экологии человека — воздействие загрязнённой воздушной среды на здоровье, включая повышенный риск поражений дыхательной системы [1, 2]. Бронхиальная астма, являющаяся одним из самых распространённых хронических неинфекционных заболеваний [3], может быть связана с наличием в окружающей среде взвешенных частиц. Показано, что присутствие в атмосферном воздухе аэрозолей увеличивает риск обострений бронхиальной астмы [4–6], а также приводит к возникновению астмы у детей 0–18 лет [7]. Вопрос о том, связана ли заболеваемость астмой у взрослых с воздействием взвешенных веществ атмосферного воздуха, остаётся открытым. Работ в этом направлении недостаточно, а имеющиеся данные противоречивы [8–12]: относительные риски были около 1,0 и в большинстве исследований не достигали критического уровня статистической значимости.

Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием и представлена несколькими фенотипами, имеющими разные патогенетические механизмы [13]. Среди её фенотипов выделяют аллергическую и неаллергическую астму, различающиеся по наличию атопии, типу воспаления дыхательных путей, чувствительности к терапии ингаляционными глюкокортикостероидами, а также смешанный вариант.

В предыдущих исследованиях [8–12] в качестве исходов рассматривались обычно все случаи бронхиальной астмы, при этом анализ по отдельным фенотипам не проводился. Неопределённость полученных к настоящему времени результатов может быть связана и с тем, что до сих пор нет единого мнения относительно того, какой тип метрик экспозиции наилучшим образом характеризует воздействие взвешенных веществ на патогенетические процессы, приводящие к появлению бронхиальной астмы. Выводы, полученные учёными, основывались на анализе связи бронхиальной астмы со среднегодовыми или среднееголетними массовыми концентрациями взвешенных веществ; практически не рассматривались максимальные концентрации, а также такие новые метрики экспозиции, как массы осевших в различных отделах лёгких частиц [14, 15].

Цель работы — изучение роли мелкодисперсных взвешенных частиц в атмосферном воздухе в формировании аллергического, неаллергического и смешанного фенотипов бронхиальной астмы взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён анализ многолетнего (2014–2020 гг.) массива данных по мониторингу содержания мелкодисперсных взвешенных веществ в атмосферном воздухе г. Казани. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)» (<https://fbuz16.ru>) в 15 постах

наблюдений (мониторинговые точки), расположенных в жилых зонах г. Казани, проводит контроль содержания взвешенных веществ в атмосферном воздухе с использованием анализатора пыли DustTrak™ II Aerosol Monitor 8530 (TSI Inc., США). Анализатор пыли имеет встроенную функцию фракционного разделения аэрозольных частиц в пробе и измеряет общую массовую концентрацию (TSP) и массовую концентрацию отдельных фракций аэрозольных частиц ($PM_{2.5}$ и PM_{10}). База данных по содержанию взвешенных веществ в атмосферном воздухе получена путём формирования пользовательских отчётов из программы АИС «СГМ» (автоматизированная информационная система «Социально-гигиенический мониторинг»), используемой в Центре гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан) для учёта, накопления многолетних данных, анализа, оценки и прогноза сведений, в том числе по исследованиям атмосферного воздуха.

Обработка массива данных включала подготовку первичной электронной базы данных, оценку качества и сортировку первичных данных, подготовку итоговой базы данных, агрегацию данных и статистический анализ. Итоговая база данных состояла из рядов замеров в 4290 пространственно-временных точках и была использована для расчётов среднегодовых и максимальных годовых концентраций в мониторинговых точках. Среднегодовые концентрации рассчитывались как среднее арифметическое концентраций, измеренных в течение календарного года в отдельной мониторинговой точке. Максимальные годовые концентрации соответствовали наибольшей из концентраций, зафиксированных в течение календарного года в каждой из мониторинговых точек.

Для оценки массовых доз оседаемых в лёгких аэрозольных частиц был разработан метод восстановления функции распределения концентрации аэрозольных частиц по размерам по фактическим концентрациям $PM_{2.5}$ и PM_{10} в предположении о логнормальном распределении, характерном для атмосферных аэрозолей, что позволило перейти от ступенчатой функции распределения, основанной на трёх фактических концентрациях ($PM_{2.5}$, PM_{10} , TSP), к описанию дисперсности аэрозоля в виде непрерывной функции [16]. Для последующего расчёта долей масс аэрозольных частиц, осевших в различных зонах дыхательных путей человека, использовалась свободно распространяемая программа MPPD (Multiple-Path Particle Dosimetry) [17].

Среднегодовые и максимальные годовые концентрации общей фракции аэрозоля, фракций PM_{10} и $PM_{2.5}$ для соответствующей временно-пространственной точки, а также рассчитанные на их основе массы аэрозоля, осевшего в различных отделах лёгких (общая депонированная масса аэрозоля, трахеобронхиальная и респираторная фракции), использовались в качестве экспозиционных параметров.

Одновременно на территориях, прилегающих к постам наблюдений за содержанием взвешенных веществ,

был проведён сбор данных о новых случаях бронхиальной астмы среди взрослого населения (18–65 лет) г. Казани за 2014–2020 гг. с использованием базы данных Республиканского медицинского информационно-аналитического центра (<https://rmiac.tatarstan.ru>). Данные о выявленных случаях заболеваний формировались на основании записей, которые врач вводит в Региональную медицинскую информационную систему (РМИС) при обращении пациентов в медицинскую организацию или при выявлении заболевания медицинским работником. Отчёт о вновь выявленных случаях бронхиальной астмы формировали по всем кодам МКБ-10 (атопическая бронхиальная астма — код J45.0, неаллергическая бронхиальная астма — код J45.1, смешанная бронхиальная астма — код J45.8), применявшимся для кодировки случаев бронхиальной астмы, с указанием возраста и адреса (улица, номер дома) проживания пациента. Всего выявлено 29 350 случаев бронхиальной астмы по г. Казани в возрастной группе 18–65 лет за 2014–2020 гг. при размере выборки 8 598 204 человек-лет. В соответствии с принятым в геоинформационных исследованиях подходом [18] для анализа выбирались адреса жилых домов в радиусе до 1 км от мониторинговых точек контроля качества атмосферного воздуха. Отобраны все пациенты с бронхиальной астмой в возрасте от 18 до 65 лет, проживающие на данных территориях, с последующим расчётом абсолютных рисков (число новых случаев на 100 человек) с учётом численности населения, проживающего на выбранных территориях; всего выявлено 5063 случая бронхиальной астмы (17,3% от общего числа случаев по г. Казани в данной возрастной группе за 2014–2022 гг.) при размере выборки 435 939 человек-лет.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ (протокол № 4 от 28.04.2020 г.).

Статистический анализ динамики заболеваемости бронхиальной астмой проводили с применением линейного регрессионного анализа. Динамику параметров загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами исследовали методом смешанных линейных моделей [19], где год наблюдения выступал в качестве фиксированного фактора, а мониторинговая точка — в качестве случайного фактора. Для статистического моделирования связи новых случаев бронхиальной астмы и переменных, описывающих загрязнение атмосферного воздуха взвешенными веществами, также использовали метод смешанных моделей [19]; мониторинговая точка и экспозиционная переменная выступали в качестве фиксированных факторов, год наблюдения — в качестве случайного фактора. В качестве параметров экспозиции применяли среднегодовые или максимальные годовые концентрации фракций $PM_{2,5}$, PM_{10} , общей взвешенной фракции (TSP), а также рассчитанные на их основе массы аэрозоля, осевшие в различных отделах дыхательной системы (общая

депонированная масса аэрозоля, трахеобронхиальная и респираторная фракции); результаты представлены в виде диапазона (min–max), среднего значения (M) с 95% доверительным интервалом (ДИ), медианы (Me) с межквартильным диапазоном (Q1–Q3). В качестве переменной отклика использовали как все случаи бронхиальной астмы, так и случаи бронхиальной астмы, относящиеся к одному из фенотипов. Тестировали соответствие числовых данных двум типам распределения: распределению Пуассона и отрицательному биномиальному распределению с последующим подбором оптимальной модели (по показателям сверхдисперсии и разбросу остатков). Полученные результаты интерпретировали с учётом критического уровня статистической значимости $p < 0,05$. Статистическую обработку и визуализацию результатов осуществляли с использованием программной среды R (версия 4.0.5): пакеты MASS, ggplot2, nmls, lme4 [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичная заболеваемость бронхиальной астмой среди взрослого населения г. Казани (18–65 лет) в 2014–2020 гг. составила от 0,15 до 0,97 на 100 населения, среднемноголетнее значение — 0,51 на 100 населения (95% ДИ: 0,44–0,58), Me — 0,52 на 100 населения (межквартильный интервал — 0,38–0,57). В выборке населения, проживающего в радиусе до 1 км от 15 мониторинговых точек, которые отбирались в соответствии с задачами социально-гигиенического мониторинга на основе предварительно проведённой идентификации рисков, первичная заболеваемость бронхиальной астмой в 2014–2020 гг. была существенно выше и составила от 0 до 7,86 на 100 населения, среднемноголетнее значение — 1,36 на 100 населения (95% ДИ: 1,34–1,38), Me — 1,02 на 100 населения (межквартильный интервал — 0,66–1,69).

В целом наблюдался рост первичной заболеваемости бронхиальной астмой с увеличением показателя на 0,09 на 100 населения ежегодно (темп прироста — 17,6% в год) ($p=0,039$) (рис. 1). Рост заболеваемости бронхиальной астмой наблюдался в первую очередь за счёт неаллергического (на 0,011 на 100 населения ежегодно, $p=0,049$) и смешанного фенотипа (на 0,034 на 100 населения ежегодно, $p=0,039$). Рост заболеваемости аллергической астмой (на 0,028 на 100 населения ежегодно) не достигал уровня статистической значимости ($p=0,093$). В мониторинговых точках при относительно стабильных показателях первичной заболеваемости бронхиальной астмой в целом и смешанной бронхиальной астмой наблюдался рост заболеваемости аллергическим фенотипом бронхиальной астмы (на 0,053 на 100 населения ежегодно, $p=0,025$) и неаллергическим фенотипом (на 0,019 на 100 населения ежегодно, $p=0,009$).

Вычисляли статистические характеристики среднегодовых и максимальных годовых концентраций, а также масс аэрозоля, депонированных в различных отделах

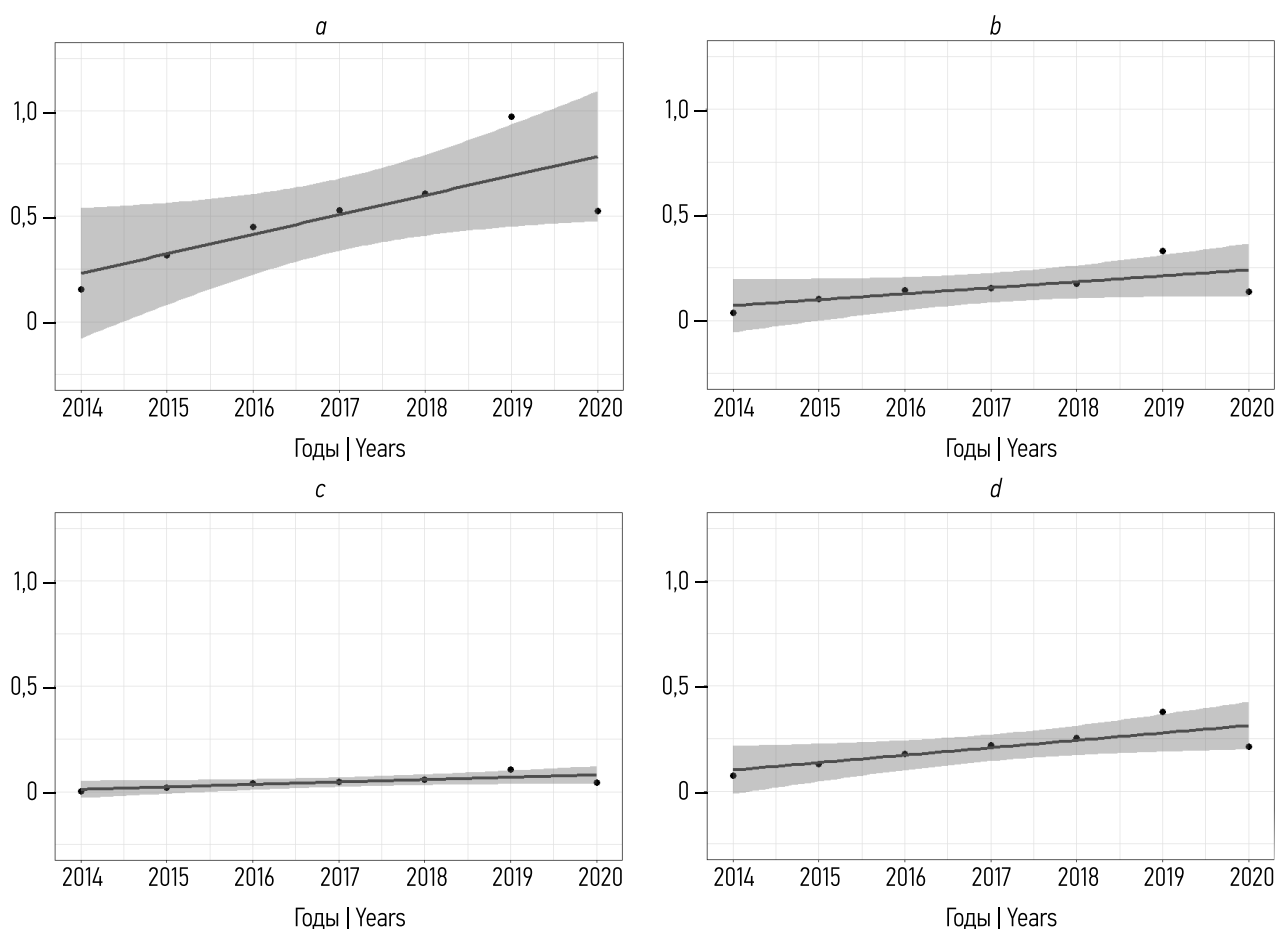


Рис. 1. Абсолютный риск (АР) на 100 населения в возрасте 18–65 лет бронхиальной астмы в целом (БА — *a*) и отдельных её фенотипов: *b* — J45.0, аллергическая БА, *c* — J45.1, неаллергическая БА, *d* — J45.8, смешанная БА за 2014–2020 гг. Точками представлены величины АР для соответствующего календарного года; линиями обозначены предсказанные по линейной регрессионной модели значения АР и их 95% доверительные интервалы: *a* — БА (все случаи): $\beta(\text{год})=0,09$; $SE=0,03$; $R^2=0,53$; $p=0,039$; *b* — аллергическая БА: $\beta(\text{год})=0,03$; $SE=0,01$; $R^2=0,35$; $p=0,093$; *c* — неаллергическая БА: $\beta(\text{год})=0,01$; $SE=0,004$; $R^2=0,49$; $p=0,049$; *d* — смешанная БА: $\beta(\text{год})=0,04$; $SE=0,01$; $R^2=0,55$; $p=0,035$.

Fig. 1. Absolute risk (AR) per 100 population aged 18–65 years of all cases of bronchial asthma (BA — *a*) and its phenotypes: *b* — J45.0, allergic BA, *c* — J45.1, non-allergic BA, *d* — J45.8, mixed BA) for the period from 2014 to 2020. The dots represent the AR estimates for the corresponding calendar year; the lines indicate the AR estimates predicted by the linear regression model and their 95% confidence intervals: *a* — bronchial asthma (all cases): $\beta(\text{year})=0,09$; $SE=0,03$; $R^2=0,53$; $p=0,039$; *b* — allergic BA: $\beta(\text{year})=0,03$; $SE=0,01$; $R^2=0,35$; $p=0,093$; *c* — non-allergic BA: $\beta(\text{year})=0,01$; $SE=0,004$; $R^2=0,49$; $p=0,049$; *d* — mixed BA: $\beta(\text{year})=0,04$; $SE=0,01$; $R^2=0,55$; $p=0,035$.

дыхательной системы (табл. 1). Статистические данные по среднегодовым и максимальным годовым концентрациям фракций аэрозоля, измеренным в отдельных мониторинговых точках в течение 2014–2020 гг., и соответствовавшим им массам аэрозоля, депонированным в различных отделах дыхательной системы приведены на рис. 2 и 3.

В 2014–2020 гг. отмечался рост среднегодовых концентраций для общей фракции аэрозоля ($p < 0,001$) и фракции PM_{10} ($p < 0,001$), снижение — для фракции $PM_{2,5}$ ($p < 0,001$). Максимальные за год концентрации оставались стабильными для общей фракции, но демонстрировали рост для фракций PM_{10} ($p=0,025$) и $PM_{2,5}$ ($p=0,023$).

В табл. 2 приведены характеристики моделей, описывающих статистически значимую взаимосвязь между загрязнением атмосферного воздуха и новыми случаями бронхиальной астмы среди взрослого населения.

Анализ построенных моделей показал, что повышение максимальных за год концентраций $PM_{2,5}$ на 10 мкг увеличивает абсолютный риск неаллергической бронхиальной астмы на величину, равную 0,066 на 100 населения ежегодно ($p=0,043$), т.е. при сохраняющихся тенденциях роста экспозиционных нагрузок можно спрогнозировать существенный рост неаллергического фенотипа бронхиальной астмы. Увеличение максимальных годовых концентраций PM_{10} также связано с повышением абсолютного риска неаллергической бронхиальной астмы, но без статистической значимости ($p=0,067$). Увеличение депонированных доз, которые рассчитаны для различных отделов респираторного тракта (трахеобронхиальная и респираторная фракции) на основе данных по максимальным годовым концентрациям и с учётом дисперсности, восстановленной с применением логнормального распределения, связано с увеличением абсолютного риска неаллергической

Таблица 1. Среднегодовые и максимальные годовые концентрации взвешенных веществ в 15 мониторинговых точках г. Казани в период 2014–2020 гг. (93 пространственно-временные точки)

Table 1. Average annual and maximal annual concentrations of particulate matter at 15 monitoring points in Kazan for the period from 2014 to 2020 (93 spatiotemporal points)

Концентрации взвешенных веществ Concentrations of particulate matter	Min–Max	M [95% ДИ]	Me (Q1–Q3)	ПДК [21]
Среднегодовые концентрации общей фракции аэрозоля, мкг/м ³ Average annual concentrations of total suspended particles, µg/m ³	52,9–223,9	129,7 [117,2–144,5]	124,5 (103,1–155,6)	75
Среднегодовые концентрации фракции PM ₁₀ , мкг/м ³ PM10 average annual concentrations, µg/m ³	21,4–119,2	65,8 [60,7–71,6]	61,6 (46,3–84,2)	40
Среднегодовые концентрации фракции PM _{2,5} , мкг/м ³ PM2.5 average annual concentrations, µg/m ³	0–84,2	20,4 [14,4–25,8]	20,7 (8,6–26,7)	25
Максимальные годовые концентрации общей фракции аэрозоля, мкг/м ³ Maximal annual concentrations of total suspended particles, µg/m ³	140–769	497,7 [465,3–530,0]	521 (360–637)	500
Максимальные годовые концентрации фракции PM ₁₀ , мкг/м ³ PM10 maximal annual concentrations, µg/m ³	59–453	266,5 [245,2–277,8]	248 (194–348)	300
Максимальные годовые концентрации фракции PM _{2,5} , мкг/м ³ PM2.5 maximal annual concentrations, µg/m ³	0–420	137 [123,7–150,3]	127 (105–171)	160
Среднегодовая масса аэрозоля, депонированного в лёгких, мг Average annual mass of particles deposited in the lungs, mg	0,0141–0,2024	0,0468 [0,0395–0,0864]	0,0389 (0,0271–0,0522)	Нет
Среднегодовая масса аэрозоля, депонированного в трахеобронхиальном отделе лёгких, мг Average annual mass of particles deposited in the tracheobronchial section of the lungs, mg	0,0001–0,0111	0,0024 [0,0019–0,0043]	0,0017 (0,0011–0,0025)	Нет
Среднегодовая масса аэрозоля, депонированного в альвеолярном отделе лёгких, мг Average annual mass of particles deposited in the alveolar section of the lungs, mg	0,0000–0,0153	0,0029 [0,0023–0,0051]	0,0020 (0,0014–0,0031)	Нет
Максимальная годовая масса аэрозоля, депонированного в лёгких, мг Maximal annual mass of particles deposited in the lungs, mg	0,0139–0,2174	0,1100 [0,0985–0,2085]	0,1083 (0,0792–0,1588)	Нет
Максимальная годовая масса аэрозоля, депонированного в трахеобронхиальном отделе лёгких, мг Maximal annual mass of particles deposited in the tracheobronchial section of the lungs, mg	0,0008–0,0171	0,0072 [0,0064–0,0136]	0,0074 (0,0052–0,0095)	Нет
Максимальная годовая масса аэрозоля, депонированного в альвеолярном отделе лёгких, мг Maximal annual mass of particles deposited in the alveolar section of the lungs, mg	0,0001–0,0196	0,0091 [0,0082–0,0173]	0,0096 (0,0046–0,0126)	Нет

Примечание: ПДК — предельно допустимая концентрация.

Note: ПДК — maximum allowable concentration.

бронхиальной астмы, но также без статистической значимости ($p=0,088$ и $p=0,094$ соответственно).

Статистическое моделирование не выявило статистически значимой связи первичной заболеваемости другими

фенотипами бронхиальной астмы (аллергическая астма, смешанная астма) с массовыми концентрациями и депонированными дозами взвешенных веществ. Статистически значимый риск развития неаллергического фенотипа

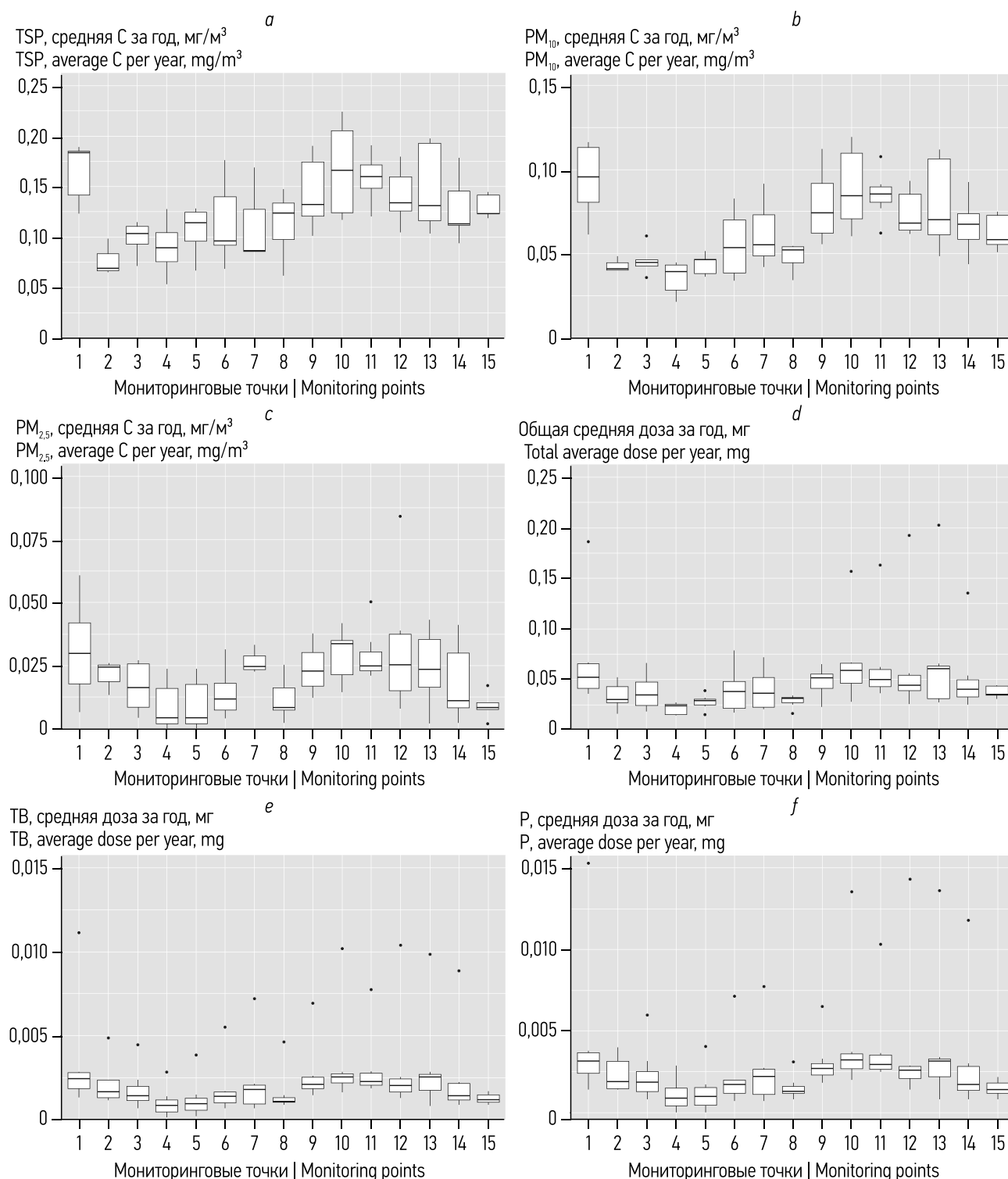


Рис. 2. Среднегодовые концентрации (С) взвешенных частиц в 15 мониторинговых точках г. Казани в 2014–2020 гг.: *a* — общая фракция взвешенных веществ (TSP); *b* — фракция аэрозоля взвешенных частиц с аэродинамическим размером менее 10 мк (PM₁₀); *c* — фракция аэрозоля взвешенных частиц с аэродинамическим размером менее 0,25 мк (PM_{2,5}); соответствующие концентрациям массы взвешенных частиц, депонированных в лёгких: *d* — общая масса взвешенных частиц; *e* — масса частиц, депонированных в трахеобронхиальном отделе лёгких; *f* — масса частиц, депонированных в альвеолярном отделе лёгких. ТВ — трахеобронхиальный отдел, Р — альвеолярный отдел. Боксплот.

Fig. 2. Average annual concentrations (C, µg/m³) at 15 monitoring points in the city of Kazan in the period from 2014 to 2020: *a* — of the total fraction of suspended particles (TSP); *b* — PM₁₀ fraction; *c* — PM_{2,5} fraction; and the corresponding mass of suspended particles deposited in the lungs (mg): *d* — total mass of particles deposited in the lungs; *e* — mass of particles deposited in the tracheobronchial section of the lungs; *f* — mass of particles deposited in the alveolar section of the lungs. TB — tracheobronchial region, P — alveolar region. Boxplot.

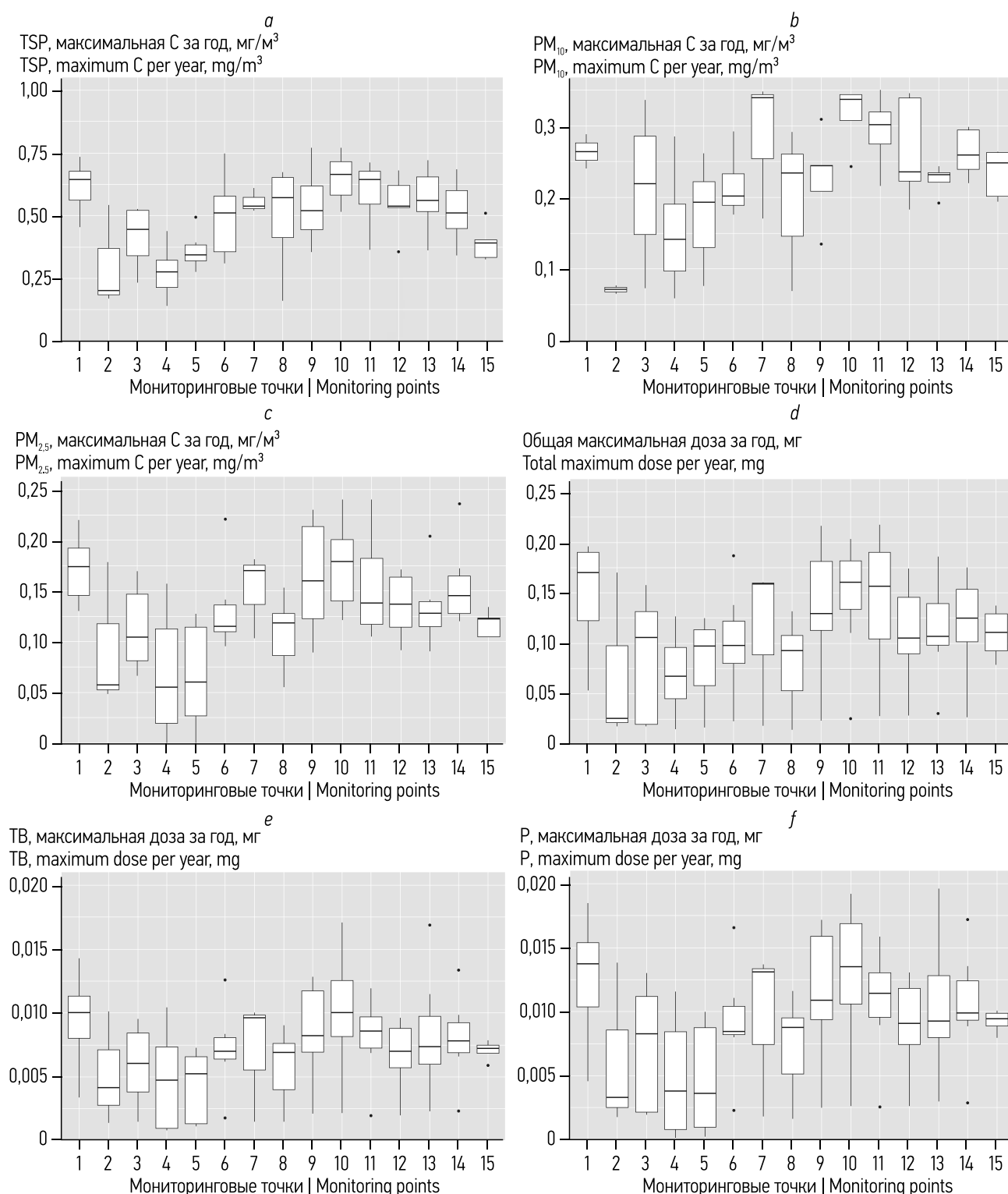


Рис. 3. Максимальные годовые концентрации взвешенных частиц в 15 мониторинговых точках г. Казани в 2014–2020 гг.: *a* — общая фракция взвешенных веществ (TSP); *b* — фракция аэрозоля взвешенных частиц с аэродинамическим размером менее 10 мк (PM_{10}); *c* — фракция аэрозоля взвешенных частиц с аэродинамическим размером менее 0,25 мк ($\text{PM}_{2.5}$); соответствующие концентрациям массы взвешенных частиц, депонированных в лёгких: *d* — общая масса взвешенных частиц; *e* — депонированных в трахеобронхиальном отделе лёгких; *f* — депонированных в альвеолярном отделе лёгких. ТВ — трахеобронхиальный отдел, Р — альвеолярный отдел. Боксплот.

Fig. 3. Maximum annual concentrations (C , $\mu\text{g}/\text{m}^3$) at 15 monitoring points in the city of Kazan in the period from 2014 to 2020: *a* — of the total fraction of suspended particles (TSP); *b* — PM_{10} fraction; *c* — $\text{PM}_{2.5}$ fraction; and the corresponding mass of suspended particles deposited in the lungs (mg): *d* — total mass of particles deposited in the lungs; *e* — mass of particles deposited in the tracheobronchial section of the lungs; *f* — mass of particles deposited in the alveolar section of the lungs. TB — tracheobronchial region, P — alveolar region. Boxplot.

Таблица 2. Смешанные регрессионные модели, описывающие статистически значимую связь между загрязнением атмосферного воздуха мелкодисперсными частицами и новыми случаями неаллергической бронхиальной астмы

Table 2. Mixed regression models describing a statistically significant relationship between particulate matter in ambient air and incidence of non-allergic bronchial asthma

Модель (формула) Model (formula)	Экспозиционная переменная Exposure variable	Коэффициент пропорциональности a_1 и стандартная ошибка (SE), уровень статистической значимости p для экспозиционной переменной Proportionality coefficient (a_1) and standard error (SE), level of statistical significance p for the exposure variable
$\ln(\text{countJ45.1/pop}) \sim a_{0i} + a_1 * X$	Максимальная годовая концентрация фракции $PM_{2,5}$, мг/м^3 PM2.5 maximal annual concentrations, $\mu\text{g/m}^3$	2,46 (1,21); 0,043
	Максимальная годовая концентрация фракции PM_{10} , мг/м^3 PM10 maximal annual concentrations, $\mu\text{g/m}^3$	1,36 (0,74); 0,067
	Максимальная годовая масса аэрозоля, депонированного в трахеобронхиальном отделе лёгких, мг Maximal annual mass of particles deposited in the tracheobronchial section of the lungs, mg	43,77 (25,69); 0,088
	Максимальная годовая масса аэрозоля, депонированного в альвеолярном отделе лёгких, мг Maximal annual mass of particles deposited in the alveolar section of the lungs, mg	33,50 (20,04); 0,094

Примечание: countJ45.1 — число новых случаев неаллергической бронхиальной астмы среди населения; pop — численность населения, проживающего в радиусе до 1 км от мониторинговых точек; a_{0i} — i -мониторинговая точка, $i=[1,15]$; a_1 — коэффициент пропорциональности; X — экспозиционная переменная; год наблюдения (2014–2020 гг.) принимался в качестве случайного фактора; тип распределения — Пуассоновское распределение.

Note: countJ45.1 - the number of new cases of non-allergic bronchial asthma among the population; pop — the population living within a distance of up to 1 km from the monitoring points; a_{0i} — i -monitoring point, $i=[1,15]$; a_1 — the coefficient of proportionality; X — the exposure variable; the year of observation (2014–2020) was taken as a random factor; distribution type — Poisson distribution.

бронхиальной астмы взрослых при вдыхании мелкодисперсных частиц может быть связан с особыми патогенетическими механизмами, в том числе реакцией эпителия на осаждение мелкодисперсных частиц.

Первичные данные и программный код (R) могут быть предоставлены по запросу.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы показана статистически значимая связь между загрязнением атмосферного воздуха взвешенными частицами с аэродинамическим диаметром менее 2,5 $\mu\text{м}$ и риском развития неаллергического фенотипа бронхиальной астмы у взрослых (18–65 лет). При этом среднегодовые и максимальные годовые концентрации фракции $PM_{2,5}$ чаще всего не превышали установленных предельно допустимых значений (см. табл. 1). Аналогичная зависимость, но без статистической значимости на уровне $p < 0,05$, выявлена для массовой концентрации фракции PM_{10} .

Использование в качестве метрики экспозиции массы частиц, депонированных в различных отделах дыхательной системы, позволяет предположить необходимость

учёта депонирования взвешенных частиц в нижних отделах лёгких: тенденции на уровне статистической значимости $p < 0,1$ показаны для масс аэрозоля, осевшего в трахеобронхиальном и альвеолярном отделах лёгких, но не для общей массы осевшего аэрозоля. Применение метода смешанных моделей с включением года наблюдения в качестве случайного фактора позволило учесть эффект вариативности уровней загрязнений по отдельным годам наблюдения и выявить влияние фактора загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами; однако небольшое число мониторинговых точек ($n=15$), на которых велись регулярные замеры, влияет на статистическую мощность исследования.

При зафиксированных тенденциях роста концентраций мелкодисперсных фракций можно спрогнозировать существенный рост неаллергического фенотипа бронхиальной астмы у взрослых. Для других фенотипов (аллергическая астма, смешанная астма) не выявлено статистически значимых связей с массовыми концентрациями и депонированными дозами взвешенных частиц.

Бронхиальная астма, как отмечалось выше, представляет собой гетерогенное заболевание, в основе развития

которого лежат различные процессы [13]. Роль депонирования мелкодисперсных взвешенных веществ в торакальном отделе дыхательной системы (нижние дыхательные пути и альвеолярный отдел лёгких) при развитии неаллергической бронхиальной астмы имеет теоретическое патогенетическое обоснование, подкрепленное экспериментами *in vitro* и *in vivo* [22]. Сведения, полученные в исследованиях с участием людей, крайне ограничены, что позволяет рассматривать полученный нами результат как существенный для дальнейшего исследования гипотезы о специфических патогенетических механизмах неаллергической бронхиальной астмы в присутствии взвешенных веществ в воздухе. Возможно, патогенез экологически обусловленного неаллергического фенотипа бронхиальной астмы связан с реакцией бронхиального эпителия на осевшие в дыхательных путях частицы; данное направление исследований заслуживает дальнейшего развития.

Полученные результаты показывают, что совместное использование ресурсов баз данных, собираемых в рамках социально-гигиенического и экологического мониторинга, и медицинских информационных систем, а также моделирование осаждения взвешенных частиц в отделах дыхательной системы человека существенно расширяют возможности изучения связи риска лёгочных заболеваний с уровнем аэрозольных загрязнений в городе.

Ограничениями данного типа исследований являются ретроспективный характер данных и ограниченные возможности по учёту потенциальных кофакторов, включая пространственные особенности. В нашей работе для учёта возможного влияния внешних пространственных факторов в статистические модели включалась переменная «мониторинговая точка». Отсутствие анализа прочих событий, совпавших по времени, не позволяет сделать однозначных выводов о существовании причинно-следственной связи, что обуславливает необходимость дальнейшего развития данного направления, включая другие типы эпидемиологических исследований.

Кроме того, важен переход к анализу влияния отдельных фракций взвешенных веществ в атмосферном воздухе на состояние здоровья населения с учётом различных параметров экспозиции. В случае бронхиальной астмы у взрослых наиболее информативными показателями оказались максимальные годовые концентрации фракций $PM_{2.5}$ и PM_{10} , а также рассчитанные на основе моделирования процессов осаждения в дыхательных путях массы аэрозоля, депонированного в трахеобронхиальном и альвеолярном отделах лёгких. Сведения о том, что для бронхиальной астмы пиковые концентрации загрязнителей атмосферного воздуха важнее, чем длительное воздействие, встречались ранее у некоторых исследователей [23]. Кроме того, полученные результаты подтверждают перспективность таких метрик воздействия, как масса депонированных в лёгких взвешенных частиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2014–2020 гг. по г. Казани наблюдался рост первичной заболеваемости бронхиальной астмой у взрослых, в первую очередь за счёт неаллергического и смешанного фенотипов. Проведён статистический анализ связи риска заболеваний с уровнем концентраций частиц и массовыми дозами осевших частиц. Увеличение максимальных за год концентраций $PM_{2.5}$ на 10 мкг статистически значимо повышало абсолютный риск неаллергической бронхиальной астмы (на 0,066 на 100 населения в возрасте 18–65 лет, $p=0,043$). Аналогичные зависимости, но без статистической значимости на уровне $p < 0,05$, выявлены для таких экспозиционных параметров, как массовая концентрация фракции PM_{10} и массы частиц, депонированных в трахеобронхиальном и респираторном отделах дыхательной системы. Для других фенотипов бронхиальной астмы (аллергическая астма, смешанная астма) не обнаружено статистически значимых связей с массовыми концентрациями и депонированными дозами взвешенных частиц. Полученный результат может быть использован для дальнейшего изучения гипотезы о связи патогенеза неаллергического фенотипа бронхиальной астмы с реакцией бронхиального эпителия на осевшие в дыхательных путях частицы аэрозоля взвешенных веществ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов: Л.М. Фатхутдинова — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и переработка текста; Г.А. Тимербулатова — анализ и интерпретация данных (взвешенные вещества в атмосферном воздухе); Ш.Х. Зарипов — получение, анализ и интерпретация данных (математическое моделирование оседания взвешенных веществ в дыхательной системе); Л.И. Яппарова — получение, анализ и интерпретация данных (взвешенные вещества в атмосферном воздухе); А.В. Абляева — анализ и интерпретация данных (заболеваемость бронхиальной астмой); А.А. Савельев — дизайн статистического моделирования, тестирование статистических моделей; Е.П. Сизова — получение первичных данных (взвешенные вещества в атмосферном воздухе), анализ и интерпретация данных; Р.Р. Залялов — концепция и дизайн исследования, получение первичных данных (заболеваемость бронхиальной астмой), анализ и интерпретация данных. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли, отредактировали и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution: L.M. Fatkhutdinova — concept and design of the study, analysis and interpretation of data, preparation and revision of the text; G.A. Timerbulatova — data analysis and interpretation (ambient particle pollution); S.K. Zaripov — data analysis and interpretation (mathematical modeling of particle sedimentation in the respiratory system); L.I. Yapparova — data analysis and interpretation (ambient particle pollution, deposited doses); A.V. Ablyayeva — data analysis and

interpretation (bronchial asthma incidence); A.A. Saveliev — design of statistical modeling, model testing; E.P. Sizova — collection of primary data (particle pollution), data analysis; R.R. Zalyalov — study concept and design, collection of primary data (bronchial asthma cases), data analysis and interpretation. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read, edited and approved the final version before publication).

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-05-50094.

Funding sources. The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research according to the research project N 19-413-120001.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фатхутдинова Л.М., Тафеева Е.А., Тимербулатова Г.А., Зялялов Р.Р. Риски здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами // Казанский медицинский журнал. 2021. Т. 102, № 6. С. 862–876. doi: 10.17816/KMJ2021-862
2. Falcon-Rodriguez C.I., Osornio-Vargas A.R., Sada-Ovalle I., Segura-Medina P. Aeroparticles, composition, and lung diseases // Front Immunol. 2016. Vol. 7. P. 3. doi: 10.3389/fimmu.2016.00003
3. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma // Lancet. 2018. Vol. 391, N 10122. P. 783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
4. Bontinck A., Maes T., Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications // Curr Opin Pulm Med. 2020. Vol. 26, N 1. P. 10–19. doi: 10.1097/mcp.0000000000000644
5. Guarneri M., Balmes J.R. Outdoor air pollution and asthma // Lancet. 2014. Vol. 383, N 9928. P. 1581–1592. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60617-6
6. Anenberg S.C., Henze D.K., Tinney V., et al. Estimates of the global burden of ambient PM_{2.5}, ozone, and NO₂ on asthma incidence and emergency room visits // Environ Health Perspect. 2018. Vol. 126, N 10. P. 107004. doi: 10.1289/EHP3766
7. Khreis H., Kelly C., Tate J., et al. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis // Environ Int. 2017. Vol. 100. P. 1–31. doi: 10.1016/j.envint.2016.11.012
8. Künzli N., Bridevaux P.O., Liu L.J., et al. Swiss cohort study on air pollution and lung diseases in adults. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers // Thorax. 2009. Vol. 64, N 8. P. 664–670. doi: 10.1136/thx.2008.110031
9. Jacquemin B., Siroux V., Sanchez M., et al. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE) // Environ Health Perspect. 2015. Vol. 123, N 6. P. 613–621. doi: 10.1289/ehp.1408206
10. Young M.T., Sandler D.P., DeRoo L.A., et al. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women // Am J Respir Crit Care Med. 2014. Vol. 190, N 8. P. 914–921. doi: 10.1164/rccm.201403-0525OC
11. Requia W.J., Adams M.D., Koutrakis P. Association of PM_{2.5} with diabetes, asthma, and high blood pressure incidence in Canada: a spatiotemporal analysis of the impacts of the energy generation and fuel sales // Sci Total Environ. 2017. Vol. 584–585. P. 1077–1083. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.166
12. Lee D.W., Han C.W., Hong Y.C., et al. Long-term exposure to fine particulate matter and incident asthma among elderly adults // Chemosphere. 2021. Vol. 272. P. 129619. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129619
13. <https://ginasthma.org/> [Internet]. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [дата обращения: 20.08.2022]. Доступ по ссылке: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
14. Goel A., Izhar S., Gupta T. Study of environmental particle levels, its effects on lung deposition and relationship with human behaviour. In: Gupta T., Agarwal A., Agarwal R., Labhsetwar N., editors. Energy, environment, and sustainability. Springer : Singapore, 2018. P. 77–91. doi: 10.1007/978-981-10-7332-8_4
15. Lv H., Li H., Qiu Z., et al. Assessment of pedestrian exposure and deposition of PM₁₀, PM_{2.5} and ultrafine particles at an urban roadside: a case study of Xi'an, China // Atmospheric Pollution Research. 2021. Vol. 12, N 4. P. 112–121. doi: 10.1016/j.apr.2021.02.018
16. Гильфанов А.К., Зарипов Ш.Х., Фатхутдинова Л.М. Восстановление функции распределения концентрации аэрозольных частиц по размерам с учетом фактических концентраций PM_{2.5} и PM₁₀ // Материалы 16-го Российского национального конгресса с международным участием «Профессия и здоровье»; 21–24 сентября 2021 г.; Владивосток, 2021. С. 131–135.
17. <https://www.ara.com/> [Internet]. Multiple-path particle dosimetry model (MPPD v. 3.04) [дата обращения: 20.08.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.ara.com/mppd/>
18. Ouédraogo A.M., Crighton E.J., Sawada M., et al. Exploration of the spatial patterns and determinants of asthma prevalence and health services use in Ontario using a bayesian approach // PLoS One. 2018. Vol. 13, N 12. P. e0208205. doi: 10.1371/journal.pone.0208205
19. Zuur A.F., Ieno E.N., Walker N., et al. Mixed effects models and extensions in ecology with R. Springer : New York, 2009. doi: 10.1007/978-0-387-87458-6
20. <https://www.r-project.org/> [Internet]. R Core Team (2021). R: a language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing. Vienna, 2021 [дата обращения: 20.08.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.R-project.org/>
21. СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. Режим доступа: <https://base.garant.ru/400274954/> Дата обращения: 20.08.2022.

22. Cho C.C., Hsieh W.Y., Tsai C.H., et al. In vitro and in vivo experimental studies of PM_{2.5} on disease progression // *Int J Environ Res Public Health*. 2018. Vol. 15, N 7. P. 1380. doi: 10.3390/ijerph15071380

23. Delfino R.J., Staimer N., Tjoa T., et al. Personal and ambient air pollution exposures and lung function decrements in children with asthma // *Environ Health Perspect*. 2008. Vol. 116, N 4. P. 550–558. doi: 10.1289/ehp.10911

REFERENCES

1. Fatkhutdinova LM, Tafeeva EA, Timerbulatova GA, et al. Health risks of air pollution with fine particulate matter. *Kazan Medical Journal*. 2021;102(6):862–876. (In Russ). doi: 10.17816/KMJ2021-862
2. Falcon-Rodriguez CI, Osornio-Vargas AR, Sada-Ovalle I, Segura-Medina P. Aeroparticles, composition, and lung diseases. *Front Immunol*. 2016;7:3. doi: 10.3389/fimmu.2016.00003
3. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
4. Bontinck A, Maes T, Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(1):10–19. doi: 10.1097/mcp.0000000000000644
5. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014;383(9928):1581–1592. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60617-6
6. Anenberg SC, Henze DK, Tinney V, et al. Estimates of the global burden of ambient PM_{2.5}, ozone, and NO₂ on asthma incidence and emergency room visits. *Environ Health Perspect*. 2018;126(10):107004. doi: 10.1289/EHP3766
7. Khreis H, Kelly C, Tate J, et al. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2017;100:1–31. doi: 10.1016/j.envint.2016.11.012
8. Künzli N, Bridevaux PO, Liu LJ, et al. Swiss cohort study on air pollution and lung diseases in adults. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. *Thorax*. 2009;64(8):664–670. doi: 10.1136/thx.2008.110031
9. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, et al. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect*. 2015;123(6):613–621. doi: 10.1289/ehp.1408206
10. Young MT, Sandler DP, DeRoo LA, et al. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(8):914–921. doi: 10.1164/rccm.201403-0525OC
11. Requia WJ, Adams MD, Koutrakis P. Association of PM_{2.5} with diabetes, asthma, and high blood pressure incidence in Canada: a spatiotemporal analysis of the impacts of the energy generation and fuel sales. *Sci Total Environ*. 2017;584–585:1077–1083. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.166
12. Lee DW, Han CW, Hong YC, et al. Long-term exposure to fine particulate matter and incident asthma among elderly adults. *Chemosphere*. 2021;272:129619. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129619
13. <https://ginasthma.org/> [Internet]. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [cited 20 Aug 2022]. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
14. Goel A, Izhar S, Gupta T. Study of environmental particle levels, its effects on lung deposition and relationship with human behaviour. In: Gupta T, Agarwal A, Agarwal R, Labhsetwar N, editors. *Energy, environment, and sustainability*. Springer: Singapore; 2018. P. 77–91. doi: 10.1007/978-981-10-7332-8_4
15. Lv H, Li H, Qiu Z, et al. Assessment of pedestrian exposure and deposition of PM₁₀, PM_{2.5} and ultrafine particles at an urban roadside: a case study of Xi'an, China. *Atmospheric Pollution Research*. 2021;12(4):112–121. doi: 10.1016/j.apr.2021.02.018
16. Gilfanov AK, Zaripov ShKh, Fatkhutdinova LM. Prediction of aerosol particle size distribution from the measured values of PM_{2.5} and PM₁₀. In: 16-j *Rossiiskij nacional'nyj kongress s mezhdunarodnym uchastiem «Professija i zdorov'e»*, 2021 Sep 21–24; Vladivostok, 2021. P. 131–135. (In Russ). doi: 10.31089/978-5-6042929-2-1-2021-1-131-135
17. <https://www.ara.com/> [Internet]. Multiple-path particle dosimetry model (MPPD v. 3.04) [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.ara.com/mppd/>
18. Ouédraogo AM, Crighton EJ, Sawada M, et al. Exploration of the spatial patterns and determinants of asthma prevalence and health services use in Ontario using a bayesian approach. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208205. doi: 10.1371/journal.pone.0208205
19. Zuur AF, Ieno EN, Walker N, et al. Mixed effects models and extensions in ecology with R. Springer: New York; 2009. doi: 10.1007/978-0-387-87458-6
20. <https://www.r-project.org/> [Internet]. R Core Team (2021). R: a language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing. Vienna, 2021 [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.R-project.org/>
21. SanPiN 1.2.3685-21. Gigienicheskie normativy i trebovaniya k obespecheniyu bezopasnosti i (ili) bezvrednosti dlya cheloveka faktorov sredy obitaniya. Available from: <https://base.garant.ru/400274954/> (In Russ).
22. Cho CC, Hsieh WY, Tsai CH, et al. In vitro and in vivo experimental studies of PM_{2.5} on disease progression. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(7):1380. doi: 10.3390/ijerph15071380
23. Delfino RJ, Staimer N, Tjoa T, et al. Personal and ambient air pollution exposures and lung function decrements in children with asthma. *Environ Health Perspect*. 2008;116(4):550–558. doi: 10.1289/ehp.10911

ОБ АВТОРАХ

***Фатхутдинова Лилия Минвагизовна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9506-563X>;
eLibrary SPIN: 9605-8332;
e-mail: liliya.fatkhutdinova@gmail.com

Тимербулатова Гюзель Абдулхалимовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2479-2474>;
eLibrary SPIN: 2402-8878;
e-mail: ragura@mail.ru

Зарипов Шамиль Хузеевич;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3348-7292>;
eLibrary SPIN: 6648-2665;
e-mail: shamil.zaripov@gmail.com

Яппарова Ляйля Ильфатовна, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3558-8807>;
eLibrary SPIN: 5386-9113;
e-mail: yapparova.2015@mail.ru

Абляева Анастасия Валерьевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5597-0694>;
eLibrary SPIN: 3901-8348;
e-mail: ablyaeva.av@gmail.com

Савельев Анатолий Александрович, к.ф.-м.н., д.б.н.,
профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6270-7744>;
eLibrary SPIN: 5507-7958;
e-mail: Anatoly.Saveliev.aka.saa@gmail.com

Сизова Елена Петровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8642-5194>;
e-mail: fguz.kanc@tatar.ru

Залялов Рамиль Равилович, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-0058>;
eLibrary SPIN: 3150-5410;
e-mail: ramilzal@mail.ru

AUTHORS INFO

***Liliya M. Fatkhutdinova**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
address: 49 Butlerova street, 420012, Kazan', Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9506-563X>;
eLibrary SPIN: 9605-8332;
e-mail: liliya.fatkhutdinova@gmail.com

Guzel A. Timerbulatova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2479-2474>;
eLibrary SPIN: 2402-8878;
e-mail: ragura@mail.ru

Shamil K. Zaripov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3348-7292>;
eLibrary SPIN: 6648-2665;
e-mail: shamil.zaripov@gmail.com

Lyalya I. Yapparova, assistant lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3558-8807>;
eLibrary SPIN: 5386-9113;
e-mail: yapparova.2015@mail.ru

Anastasiya V. Ablyaeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5597-0694>;
eLibrary SPIN: 3901-8348;
e-mail: ablyaeva.av@gmail.com

Anatolii A. Saveliev, MD, Cand. Sci. (Physics and Mathematics),
Dr. Sci. (Biol), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6270-7744>;
eLibrary SPIN: 5507-7958;
e-mail: Anatoly.Saveliev.aka.saa@gmail.com

Elena P. Sizova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8642-5194>;
e-mail: fguz.kanc@tatar.ru

Ramil R. Zalyalov, associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-0058>;
eLibrary SPIN: 3150-5410;
e-mail: ramilzal@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author