

УДК 614.2:504.3.054

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНЦИПОВ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ ПРИ ОЦЕНКЕ ПРИЧИННОЙ СВЯЗИ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ

© 2017 г. ¹С. А. Горбанев, ^{1-3,5}В. П. Чашин, ¹К. Б. Фридман, ³⁻⁵А. Б. Гудков

¹Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья, г. Санкт-Петербург

²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

³Институт экономики природопользования и экологической политики НИУ ВШЭ, г. Москва

⁴Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

⁵Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова, г. Архангельск

Систематический анализ опубликованных результатов 22 гигиенических и медико-экологических исследований, доступных в отечественной и международной системах научного индексирования, а также результатов 2 собственных исследований показал, что сложившаяся практика установления причинной связи между вредными факторами окружающей среды и возникновением нарушений здоровья среди населения часто не соответствует современным представлениям о критериях ее доказательности. Рассмотрены актуальные методологические и организационно-технические проблемы, препятствующие корректному получению и интерпретации доказательств вредного влияния загрязнений окружающей среды на здоровье населения, а также некритическое применение принципа линейной суммации частоты возникновения вредных эффектов однонаправленно действующих веществ при любых уровнях их воздействия. Приведены ограничения и условия, при которых такая суммация может применяться, если содержание вредных веществ в объектах окружающей среды ниже соответствующих ПДК. Определены потребности дальнейшей разработки методологии агрегированной оценки вредного воздействия загрязнений на здоровье. Показано, что модель не может считаться доказательной, если она неспособна обеспечить достаточно надежное прогнозирование причинения вреда здоровью в случаях, когда среда возникновения риска представлена сочетанием факторов различной природы и условий их воздействия, не отвечающих критериям устойчивости и когерентности ассоциации.

Ключевые слова: загрязнения окружающей среды, методология оценки вредного влияния загрязнений, принципы доказательности

OPERATION OF EVIDENCE-BASED PRINCIPLES IN ASSESSMENT OF CAUSAL LINK BETWEEN HEALTH CONDITION AND ENVIRONMENTAL HAZARDOUS SUBSTANCE EXPOSURE

¹S. A. Gorbanev, ^{1-3,5}V. P. Chashchin, ¹K. B. Fridman, ³⁻⁵A. B. Gudkov

¹North-West Public Health Research Center, Saint-Petersburg

²North-Western State Medical University named after I. Mechnikov, Saint-Petersburg

³Institute of Natural Resource Economics and Environmental Policy, National Research University - Higher School of Economics, Moscow; ⁴Northern State Medical University, Arkhangelsk

⁵Northern (Arctic) Federal University named after M. V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia

A systematic review of the 22 published data available in both national and international scientific indexing systems, including the results of 2 our own researches showed that the common practice of establishing a causal link between the environmental hazardous substance exposure and public health condition often did not meet the modern concepts of its evidence-based criteria. Current methodological, organizational and technical problems inhibitive proper collection and evidence interpretation of environmental pollution harmful effect on health condition were discussed, as well as noncritical use of a linear summation principle of adverse effects incidence of unidirectionally functioning actual substance in any level effect. The limitations and conditions under which such summation can be used if content of harmful substances in environmental objects is lower than corresponding MAC were given. Needs for further development of the approach of aggregated assessment of pollution negative effect on health were also specified. It is shown that the model can't be considered as evidence-based one if it is unable to provide reliable prediction of injury when risk environment is represented by a combination of different factors and conditions that do not meet stability criterion and association coherence.

Keywords: environmental pollution, methodology of pollution hazard effect, evidence-based principles

Библиографическая ссылка:

Горбанев С. А., Чашин В. П., Фридман К. Б., Гудков А. Б. Применение принципов доказательности при оценке причинной связи нарушений здоровья населения с воздействием вредных химических веществ в окружающей среде // Экология человека. 2017. № 11. С. 10–17.

Gorbanev S. A., Chashchin V. P., Fridman K. B., Gudkov A. B. Operation of Evidence-Based Principles in Assessment of Causal Link between Health Condition and Environmental Hazardous Substance Exposure. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 11, pp. 10-17.

Методология сбора, научного анализа и интерпретации эмпирических показателей для доказательства причинной связи между воздействием вредных факторов и нарушениями здоровья населения является одной из фундаментальных проблем профилактической медицины, которая сохраняет свою актуальность, несмотря на значительный прогресс в разработке теоретических основ применения принципов доказательности в оценке и управлении рисками, а также улучшенных методов статистического анализа.

Загрязнение атмосферного воздуха в целом по городам России является причиной примерно 40 тыс. дополнительных смертей [19, 20]. Утверждается также, что только в Москве от экологически зависимых заболеваний ежегодно умирает около 12 тыс. человек, а в области — около 5 тыс. человек, т. е. в 2–3 раза больше, чем погибает в результате ДТП [25].

В России в зависимости от региональных особенностей окружающей среды доля ее влияния на здоровье человека колеблется в пределах 16–54 % [6, 7].

В некоторых регионах аллергическими заболеваниями страдает свыше половины детского населения. В основе всего этого, как полагают авторы, лежит загрязнение организма токсичными веществами и нарушение эндоэкологического равновесия [8]. По другим оценкам вклад загрязнения атмосферного воздуха в суммарную заболеваемость взрослого населения составляет около 11 %. Отмечается тенденция к нарастанию психических расстройств и иммунодефицитных состояний, аггравации заболеваний, увеличение заболеваемости туберкулезом [1, 12, 26, 43].

Перечень подобных публикаций о катастрофическом влиянии экологических факторов на здоровье населения как в целом по России, так в отдельных регионах, можно было бы продолжить, однако, как показал выполненный нами систематический анализ опубликованных данных 22 рандомизированных исследований, установление причинной связи в возникновении нарушений здоровья населения и вредных факторов среды не в полной мере отвечает критериям доказательности, сформулированным еще в 1965 году Брэдфордом Хиллом [34] и впоследствии расширенным и уточненным в документах ВОЗ [2, 8, 23, 37, 47].

Хотя доказательство причины возникновения болезней признается одной из основных задач медицины, в том числе и при проведении государственного мониторинга вредного воздействия факторов среды на здоровье населения [13], в подавляющем большинстве случаев эти доказательства ограничиваются лишь установлением факта предшествования воздействия предполагаемому исходу в виде частоты возникновения вредного эффекта и оценкой силы статистической связи между ними. Другие важные критерии причинности, как правило, не рассматриваются, в том числе устойчивость и специфичность ассоциации между воздействием и вредным эффектом, ее биологической правдоподобности и когерентности,

наличие подтвержденной формы зависимости типа «доза — эффект» и экспериментальное подтверждение возможности снижения частоты вредного эффекта при устранении или ослаблении воздействия фактора. Следует отметить, что сама по себе сила связи, а точнее ожидаемый размер атрибутивной (этиологической) доли вредного фактора в возникновении заболевания, имеет гораздо меньшее значение с точки зрения доказательности, чем оценка ее устойчивости или статистической значимости.

Критически важным критерием доказательности причинной связи в выявляемых в эпидемиологических исследованиях ассоциациях между воздействием загрязнений и вредным эффектом является установление зависимости «доза — ответ» для канцерогенов и неканцерогенов на основе применения унифицированных подходов в корректно спланированных исследованиях. Методология и особенности ее применения для различных видов вредного воздействия к настоящему времени хорошо разработаны, что позволило существенно повысить статистическую надежность количественной оценки рисков, выполняемой по результатам эпидемиологических исследований [39].

Не менее важным критерием, необходимым для установления причинной связи между вредным воздействием и изучаемым эффектом, является применение специально спланированных форм исследований, в частности широко используемого в аналитической эпидемиологии проспективного когортного метода, результаты которого обладают более высоким уровнем доказательности (уровень 2) в сравнении с другими видами эпидемиологических наблюдений, а также метода «случай — контроль», где применяется специальный подбор группы сравнения (уровень 3) [36]. К числу приоритетных аналитических методов, применяемых для доказательности причинной связи, относятся также технологии систематического анализа опубликованных результатов исследований, в том числе мета-анализ, которые потенциально обладают высоким уровнем доказательности, хотя, как и другие методы, не свободны от некоторых недостатков и слабостей, таких как неопределенности, связанные с множественностью возможного влияния одной независимой переменной на несколько зависимых переменных, крайне низкой публикационной активностью в отношении отрицательных результатов исследований, низким качеством и неоднородностью включаемых в мета-анализ работ и т. п. [9]. С нашей точки зрения, мета-анализ должен также обеспечивать корректную интерпретацию совместимости различных терминов и дефиниций, используемых для описания одних и тех же эффектов в анализируемых публикациях, содержать исчерпывающий перечень ограничений, которые имеют включенные в анализ результаты исследований, и в максимальной степени должен быть ориентирован на преимущественное использование результатов, характеризующихся наивысшими или близкими к ним уровнями доказательности.

Неполное применение в отечественных публикациях принципов доказательности причинной связи между вредными факторами среды и нарушениями здоровья привело к использованию многими авторами таких определений, как, например, «экологические заболевания», «экологически обусловленные и экологически зависимые болезни», «антропогенные заболевания», «микрэлементозы» [4, 24, 45, 46], критерии отнесения которых к подобным группам болезней не приводятся. Не оспаривая в целом правомерности классификации болезней по этиологическому признаку, следует подчеркнуть, что для ее разработки, предназначением которой является определение объема и порядка проведения необходимых оздоровительных мероприятий при недопустимом воздействии вредных факторов среды, должны применяться количественные критерии «экологического груза болезней», например атрибутивной популяционной фракции, при обязательном учете других критериев доказательности [27]. Как было показано в наших исследованиях по изучению здоровья работников-строителей, выполнявших трудовые операции на открытой территории в зоне атмосферных загрязнений от металлургического предприятия [28], где преобладали диоксид серы и взвешенные частицы, риск возникновения болезней органов дыхания оказался у них вполне сопоставим по уровню, применяемому в качестве критерия при отнесении этих болезней к категории профессиональных для работников металлургического предприятия ($EF > 80\%$) [22]. Однако природа этого риска и среда его возникновения не отвечают критерию устойчивости ассоциации и когерентности, поскольку эта связь, как оказалось, находится также в высокой степени зависимости от низких температур приземного слоя атмосферного воздуха. Это обстоятельство не позволяет признать такой риск профессиональным, что, по нашему мнению, вовсе не означает, что эти работники не имеют права на возмещение вреда по другим основаниям.

При оценке связей в системе «окружающая среда — здоровье человека» существует несколько критически важных методологических и организационно-технических проблем, препятствующих достижению приемлемого уровня гармонизации подходов к оценке допустимости, установлению причинности и доказательному определению уровней безопасности при воздействии вредных факторов [15, 16, 17, 35, 44].

Методологические проблемы

Начиная с 60-х годов прошлого века в рамках деятельности многих международных организаций неоднократно обсуждалась проблема гармонизации основных принципов, методологии, критериев и норм, применяемых для ограничения рисков вредного воздействия на человека и окружающую среду. К числу наиболее распространенных методологических проблем в сфере изучения и мониторинга вредного влияния факторов среды на здоровье населения следует

отнести оценку качества используемой информации, которая получена из других источников и для иных целей. Процедура оценки качества информации, используемой в мониторинге и оценке факторов риска, в России не стандартизована и далеко не в полной мере отвечает рекомендованным международным критериям [30].

Методологической проблемой является также некритическое применение принципа линейной суммации вредных эффектов без указания ограничений для подобных расчетов.

В отличие от известной закономерности возникновения при низких концентрациях линейных и «надлинейных» эффектов в зависимости «концентрация — эффект», присущих действию одного вида загрязнений, например взвешенных частиц ($PM_{2.5}$), с нашей точки зрения, нет достаточных научных доказательств безусловной суммации вредных эффектов, вызываемых всеми так называемыми «однонаправленно действующими» химическими веществами на уровнях воздействия ниже соответствующих ПДК. Во всяком случае, на таких уровнях воздействия веществ их фракционная линейная суммация, описываемая известной формулой А. Г. Аверьянова, нуждается в специальном обосновании

$$\frac{C_1}{ПДК_1} + \frac{C_2}{ПДК_2} + \dots + \frac{C_n}{ПДК_n} \leq 1,$$

где C_1, C_2, \dots, C_n — концентрация данного вещества в воздухе рабочей зоны, $ПДК_1, ПДК_2, \dots, ПДК_n$ — предельно допустимая концентрация соответствующего вещества.

Если предельно допустимая концентрация вредного вещества установлена корректно, то согласно правовой сущности гигиенических нормативов ПДК — концентрация, «не оказывающая в течение всей жизни прямого или косвенного неблагоприятного действия на настоящее или будущие поколения, не снижающая работоспособности человека, не ухудшающая его самочувствия и санитарно-бытовых условий жизни» [3]. То есть при содержании вредного вещества ниже значения его ПДК какие-либо измеряемые вредные эффекты, ассоциируемые с его воздействием, по формальному признаку не предполагаются, другими словами, с правовой точки зрения ничтожны. Соответственно любая суммация формально «нулевых» значений частоты вредного эффекта (ответа) в популяции не может интерпретироваться как недопустимая. Необходимо отметить, что такую интерпретацию не следует рассматривать как научно обоснованную, подобная коллизия в первую очередь может иметь отношение к необходимости пересмотра правового определения гигиенического норматива, адаптированного к правоприменительной практике, допускающей исключения и ограничения. В равной мере расчет суммации становится сомнительным и в случаях, когда хотя бы одно из совокупности однонаправленно действующих

веществ вызывает изучаемый токсический популяционный ответ с частотой 100 %. Можно полагать, что линейный принцип фракционной суммации частоты эффектов однонаправленно действующих вредных веществ наиболее очевиден лишь при определенных уровнях воздействия, близких к их среднеэффективным дозам. Так, например, в экспериментальной работе М. А. Мирзакаримовой [11] эффект неполной суммации выявлен в группе однонаправленно действующих фтористого водорода, диоксида серы, диоксида азота и взвешенных веществ.

Есть немало исключений, когда применение принципа линейной и надлинейной суммации (потенцирования) при уровнях воздействия ниже ПДК с научной точки зрения вполне оправданно. Эти случаи могут наблюдаться при сочетаниях веществ, обладающих:

- беспороговым механизмом действия [21];
- доказанной материальной кумуляцией в органах-мишенях при «однонаправленном действии» одного и того же токсического агента в разных соединениях, как, например, упомянутого в ГН 2.1.6.1338-03 сочетания фтористого водорода и солей плавиковой кислоты [3];
- специфической структурно обусловленной токсичностью, в частности, как у многих изомеров и гомологов вредных органических соединений (например, акриловой и метакриловой кислот и т. п.);
- общим механизмом снижения детоксикационных функций, существенных для входящих в это сочетание веществ.

В последнее время проблема повышения достоверности оценки различных видов взаимодействия вредных загрязнений (синергизм, суммация, индифферентность, антагонизм) на разных уровнях их воздействия привлекает возрастающее внимание исследователей. Предпринимаются попытки как расширения инструментов статистического анализа вредных эффектов, ассоциированных с этим взаимодействием с целью исключения случайных факторов (иерархический метод Байеса, снижение размерности для уменьшения влияния случайных величин, кластерный анализ, рекурсивное разделение на суб-популяции независимых переменных и т. д.) [29, 31], так и повышения информативности показателей, используемых для доказательной оценки кумулятивного риска нарушений здоровья среди населения при комбинированном воздействии вредных факторов окружающей среды [40].

Следует также отметить в качестве отдельного феномена и случаи, когда подпороговые дозы некоторых вредных химических веществ потенциально способны вызывать эффекты, интерпретируемые как гормезис, например, проявляющихся в малых дозах свойств эссенциальных (жизненно необходимых) микроэлементов или адаптогенов. Однако на современном уровне знаний взаимодействие подобных веществ с организмом не позволяет сделать обоснованное суждение о вероятности какой-либо суммации таких эффектов.

Сущность современных гигиенических нормативов базируется исключительно на популяционных критериях, и любые интерпретации допустимости или недопустимости вредного воздействия в отношении отдельного человека должны применяться с осторожностью, поскольку индивидуальная восприимчивость к такому воздействию может изменяться в очень большом диапазоне, что не исключает выхода реакции организма за пределы формально установленных коэффициентов запаса при гигиеническом нормировании. Существование такой опасности отмечалось во многих публикациях в виде так называемой повышенной индивидуальной чувствительности при воздействии вредных веществ [5, 14, 18, 33].

Следует также отметить, что остается недостаточно разработанной теория агрегации рисков, связанных с химическими загрязнениями объектов окружающей среды и рабочей зоны, радиационного и химического воздействия, а также рисков при поступлении вредных веществ в организм различными путями, что при доказательстве причинности также следует принимать во внимание.

Организационно-технические проблемы

Некорректная оценка экспозиции — это одна из основных проблем в экспертизе по установлению связи между загрязнением окружающей среды и нарушениями здоровья [32]. Наиболее серьезные трудности связаны главным образом с недостаточной технической, методической и метрологической обеспеченностью как методов определения загрязняющих веществ, в особенности биологических загрязнений и аэрозолей, находящихся в жидкой фазе, так и порядка отбора проб для их определения.

В подавляющем большинстве случаев для оценки экспозиции населения к химическим загрязнениям атмосферного воздуха используются данные их автоматического контроля на стационарных станциях в системе экологического мониторинга. Выполненные нами исследования среди населения, проживающего в районах размещения крупных предприятий медно-никелевой промышленности, где основными видами загрязнений атмосферного воздуха являются диоксид серы и взвешенные вещества (PM_{10}), показали, что среднесуточная концентрация диоксида серы, измеренная методом индивидуального отбора проб воздуха у 1 613 человек (18–65 лет), не связанных с металлургическим производством, оказалась в 1,9 раза меньше, чем измеренная в стационарной системе экологического мониторинга — $(0,06 \pm 0,01)$ и $(0,11 \pm 0,03)$ мг/м³ соответственно, в то время как индивидуальная экспозиция к твердым аэрозолям оказалась в 3,9 раза больше стационарной [41, 42]. Эти расхождения, вероятно, связаны с различиями в уровнях загрязнения атмосферного воздуха и воздуха внутри помещений и транспортных средств, где существенное влияние могут оказывать как дополнительные источники выделения этих вредных веществ, так и процессы их сорбции

конструкционными материалами и мебелью [38]. Из приведенного примера, разумеется, не следует, что необходимо отказаться от стационарных методов измерения содержания вредных веществ в приземном слое атмосферного воздуха. Однако при решении экспертных вопросов, например при доказательстве вреда, причиненного здоровью человека в результате вредного воздействия химических загрязнений окружающей среды на его организм, следует применять верифицирующие методы оценки, в том числе определение биомаркеров экспозиции [9, 10], хотя для их применения в экспертных целях предстоит еще провести большую работу по доказательству валидности методов определения, критериев оценки и их метрологическому обеспечению, что в настоящее время, к сожалению, в полной мере выполнено лишь для очень ограниченного перечня маркеров.

Таким образом, проблема обеспечения приемлемого уровня доказательности при проведении исследований по установлению причинной связи между загрязнением объектов окружающей среды и нарушениями здоровья сохраняет свою актуальность, определяемую высокими общественными потребностями в сфере обеспечения фундаментальных прав граждан на благоприятную окружающую среду и охрану здоровья, включая право граждан на возмещение вреда в связи с недопустимыми загрязнениями среды обитания, реализация которого требует доказательного установления причинности такого воздействия.

Необходимо дальнейшее совершенствование как применяемых методов оценки экспозиции и ассоциированных с ней вредных эффектов, так и существующих методологических подходов к оценке допустимости многокомпонентных и многосредовых видов вредного воздействия, а также корректировка интерпретации правовой сущности и правовых ограничений для применяемых критериев и нормативов.

Назрела настоятельная необходимость формализации представлений об индивидуальной восприимчивости организма к вредному влиянию загрязнений объектов окружающей среды в результате экологических правонарушений. Для решения этой задачи требуется, в частности, разработка методологии оценки индивидуальной экспозиции и порядка проведения медицинской экспертизы по установлению причинной связи между загрязнением объектов окружающей среды и нарушениями здоровья пострадавших граждан. Важным направлением в дальнейшем совершенствовании системы обеспечения прав граждан на благоприятную окружающую среду и охрану здоровья является совершенствование государственного и общественного контроля за получением и распространением основанной на доказательствах информации по определению факторов риска и опасностей, связанных с состоянием окружающей среды, корректной количественной оценке интенсивности вредного воздействия этих факторов на организм человека, а также нарушений здоровья, которые могут иметь причинную связь с этим воздействием.

Список литературы

1. Байдакова Е. В., Унгурияну Т. Н., Бузинов Р. В., Гудков А. Б. Заболеваемость бронхиальной астмой населения Архангельской области // Экология человека. 2011. № 12. С. 8–13
2. Гичев Ю. П. Загрязнение окружающей среды и экологическая обусловленность патологии человека // Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы. 2003. 68 с.
3. ГН 2.1.6.1338-03 Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест (с изменениями от 3 ноября 2005 г., 4 февраля 2008 г.) / Минздрав России. М., 2003.
4. Зайцева Н. В., Землянова М. А., Лужецкий К. П., Клейн С. В. Обоснование биомаркеров экспозиции и эффекта в системе доказательства причинения вреда здоровью при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания. // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. 2016. № 4. С. 374–378.
5. Зайцева Н. В., Клейн С. В., Седусова Э. В. К практике доказывания вреда здоровью населения на популяционном и индивидуальном уровнях при воздействии вредных факторов среды обитания // Известия Самарского научного центра РАН. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. 2015. Т. 17, № 5–2. С. 457–463.
6. Земляная Г. М., Соленова Л. Г., Кислицин В. А. Загрязнение атмосферного воздуха и смертность населения в областных и краевых центрах Российской Федерации // Вестник Российской академии медицинских наук. 2006. № 5. С. 7–12.
7. Кикун П. Ф., Ярыгина М. В., Богданова В. Д. и др. Эколого-социальные факторы и здоровье человека // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. № 1 (55) С. 8–15.
8. Концепция становления государственной системы экологической безопасности России / Центр управления финансами. 2016. URL: <http://center-yf.ru/data/economy/Konceptiya-stanovleniya-gosudarstvennoi-sistemy-ekologicheskoi-bezopasnosti-Rossii.php> (дата обращения: 10.02.2017)
9. Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. Систематический обзор и мета-анализ: подводные камни методов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. № 12 (2). С. 180–185.
10. Май И. В., Зайцева Н. В., Клейн С. В., Седусова Э. В. Установление и доказательство вреда здоровью гражданина, наносимого негативным воздействием факторов среды обитания // Здоровье населения и среда обитания. 2013. № 11 (248). С. 4–6.
11. Мирзакаримова М. А. Сравнительная гигиеническая оценка комбинированного действия сложных смесей химических загрязнений атмосферного воздуха // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 6. С. 528–531.
12. Мироновская А. В., Бузинов Р. В., Гудков А. Б. Прогнозная оценка неотложной сердечно-сосудистой патологии у населения северной урбанизированной территории // Здоровоохранение Российской Федерации. 2011. № 5. С. 66–67.
13. Постановление Правительства Российской Федерации от 2 февраля 2006 г. № 60 «Об утверждении Положения о проведении социально-гигиенического мониторинга» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2006. № 6. Ст. 713.
14. Прохоров Н. И., Смирнов С. В. Маркеры индивидуальной чувствительности человека к загрязнителям воз-

душной среды // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. Вып. 4. С. 117–119.

15. Рахманин Ю. А., Михайлова Р. И. Окружающая среда и здоровье: приоритеты профилактической медицины // Гигиена и санитария. 2014. Т. 93, № 5. С. 5–10.

16. Рахманин Ю. А., Новиков С. М., Авалиани С. Л., Сеницына О. О., Шашина Т. А. Современные проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения и пути ее совершенствования // Анализ риска здоровью. 2015. № 2. С. 4–11.

17. Рахманин Ю. А., Сеницына О. О. Гигиена окружающей среды: нормирование химического воздействия и оценка его риска здоровью // Научные основы организации здравоохранения, восстановительной и экологической медицины: руководство. М.: Изд-во Международного университета восстановительной медицины, 2016. С. 269–275.

18. Рахманин Ю. А., Федосеева В. Н., Маковецкая А. К., Федоскова Т. Г. Неаллергическая гиперчувствительность к факторам окружающей среды // Гигиена и санитария. 2013. № 3. С. 4–7.

19. Ревич Б. А., Авалиани С. Л., Тихонова Г. И. Основы оценки воздействия загрязненной окружающей среды на здоровье человека: пособие по региональной экологической политике. М.: Акрополь, ЦЭПР, 2004. 268 с.

20. Ревич Б. А., Сидоренко В. Н. Экономические последствия воздействия загрязненной окружающей среды на здоровье населения: пособие по региональной экологической политике / под ред. Захарова В. М., Бобылева С. Н. М.: Акрополь, ЦЭПР, 2007. 56 с.

21. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Р 2.1.10.1920-04. М., 2004.

22. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки. Р 2.2.1766-03 / Минздрав России. М., 2004.

23. Рябкова В. А. Экологические болезни и методические подходы в их изучении // Дальневосточный медицинский журнал. 2002. № 3. С. 11–14.

24. Скальный А. В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). М., 1997. 137с.

25. Сосунова И. А. Роль экологических факторов в формировании здоровья современного человека // Природно-ресурсные ведомости. 2014 03.12. URL: <http://www.priroda.ru/reviews/detail.php?ID=10916/> (дата обращения: 10.02.2017).

26. Хотько Н. И., Дмитриев А. П. Санитарное состояние атмосферного воздуха и здоровье населения // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2012. № 2 (22). С. 125–135.

27. Чащин В. П. Особенности применения принципов доказательности при проведении гигиенических исследований, экспертиз и оценок // Здравоохранение Российской Федерации. 2008. № 1. С. 17–18.

28. Чащин В. П., Сюрин С. А., Гудков А. Б., Попова О. Н., Воронин А. Ю. Воздействие промышленных загрязнений атмосферного воздуха на организм работников, выполняющих трудовые операции на открытом воздухе в условиях холода // Медицина труда и промышленная экология. 2014. № 9. С. 20–26.

29. Billionnet C., Sherrill D., Annesi-Maesano I. Estimating the health effects of exposure to multi-pollutant mixture. GERIE study // Ann Epidemiol. 2012 Feb. Vol. 22 (2). P. 126–141.

30. Brown W. Data Quality Assurance Tool for Program-

Level Indicators. Measure Evaluation, Chapel Hill, NC. Report MS-07-19. Jan., 2007. 53p.

31. Davalos A. D., Luben T. J., Herring A. H., Sacks J. D. Current approaches used in epidemiologic studies to examine short-term multipollutant air pollution exposures // Ann Epidemiol. 2017 Feb. Vol. 27 (2). P. 145–153.

32. Flegal K. M., Brownie C., Haas J. The effects of exposure misclassification on estimates of relative risk / Guidelines on Population Health Risk Assessment in Exposure to Environmental Chemical Pollutants // Am. J. Epidemiol. 1986. Vol. 123 (4). P. 736–751.

33. Grandjean P. Individual susceptibility to toxicity // Toxicol Lett. 1992 Dec. 64–65 Spec No. P. 43–51.

34. Hill A. B. The environment and disease: Association or causation // Proc R Soc Med. 1965. Vol. 58. P. 295–300.

35. Morimoto Tetsuya. Growing industrialization and our damaged planet. The extraterritorial application of developed countries' domestic environmental laws to transnational corporations abroad // Utrecht Law Review. Dec 2005. Vol. 1 (2). P. 134–159.

36. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Available at: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009> (accessed: 10.02.2017)

37. Robyn M., Lucas & Anthony J. McMichael. Public Health Classics. Association or causation: evaluating links between «environment and disease» // Bulletin of the World Health Organization. Oct 2005. Vol. 83 (10).

38. Sakr W., Weschler C. J., Fanger P. O. The impact of sorption on perceived indoor air quality // Indoor Air. 2006 Apr. Vol. 16 (2). P. 98–110.

39. Science and Decisions: Advancing Risk Assessment // National Research Council; Division on Earth and Life Studies; Board on Environmental Studies and Toxicology; Committee on Improving Risk Analysis Approaches Used by the U. S. EPA. National Academy of Sciences, 2009. P. 424.

40. Sexton K. Cumulative risk assessment: An overview of methodological approaches for evaluating combined health effects from exposure to multiple environmental stressors // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2012. Vol. 9. P. 370–390.

41. Smith-Sivertsen T., Bykov V., Melbye H., Tchachtchine V., Selnes A., Lund E. Sulphur dioxide exposure and lung function in a Norwegian and Russian population living close to a nickel smelter // International Journal of Circumpolar Health. 2001. Vol. 60. P. 342.

42. Smith-Sivertsen T., Tchachtchine V., Lund E. Environmental nickel pollution: Does it protect against nickel allergy? // Journal of the American Academy of Dermatology. 2002. Vol. 46, N 3. P. 460–462.

43. Unguryanu T., Novikov S., Buzinov R., Gudkov A., Grijbovski A. Respiratory diseases in a town with heavy pulp and paper industry // Epidemiology and prevention. 2010. Vol. 34. iss. 5–6. P. 138.

44. Vincent J. H., Tchachtchine V. P., Thomassen Y., Nieboer E. A study of exposure standards in Russia and the role of occupational hygiene // Journal of Environmental Monitoring. 1999. Vol. 1, N 5. P. 497–501.

45. WHO. Air Quality Guidelines Global Update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. WHO, 2006. 484 p.

46. WHO Regional Office for Europe. Health risks of air pollution in Europe - HRAPIE project. New emerging risks to health from air pollution - results from the survey of experts. World Health Organization. Copenhagen, 2013. 65 p.

47. WHO. Review of evidence on health aspects of air

pollution - REVIHAAP project: final technical report. Geneva, World Health Organization, 2013. 309 p.

References

1. Baidakova E. V., Unguryanu T. N., Buzinov R. V., Gudkov A. B. Bronchial Asthma incidence among Arkhangelsk region population. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology] 2011, 12, pp. 8-13 [in Russian]
2. Gichev Yu. P. Environmental pollution and ecological stipulation of human pathology. *Ekologiya. Seriya analiticheskikh obzorov mirovoi literatury* [Ecology. A Series of Analytical Reviews of World Literature]. 2003, 68 p.
3. GN 2.1.6.1338-03 *Predel'no dopustimye kontsentratsii (PDK) zagryaznyayushchikh veshchestv v atmosfernom vozdukhse naselennykh mest (s izmeneniyami ot 3 noyabrya 2005 g., 4 fevralya 2008 g.* [GN 2.1.6.1338-03 Maximum permissible concentration (MPC) of pollutants in the atmospheric air of populated areas. (as amended on November 3, 2005, February 4, 2008)]. Moscow, 2003.
4. Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A., Luzhetsky K. P., Klein S. V. Grounding of biomarkers of exposure and effect in the evidence system of health hazard in case of revealed inadmissible risk caused by environmental factors. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Biologiya* [Bulletin of Perm University. Series: Biology]. 2016, 4, pp. 374-378. [in Russian]
5. Zaitseva N. V., Klein S. V., Sedusova E. V. On the practice of giving evidence on population health hazard at population and personal levels, resulting from exposure to adverse environmental factors. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN. Sotsial'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki* [Transactions of Samara Scientific Center of Russian Academy of Sciences. Social, Medico-biological Sciences and Humanities]. 2015, 17 (5-2), pp. 457-463. [in Russian]
6. Zemlyanaya G. M., Solenova L. G., Kislitsin V. A. Atmospheric air pollution and population mortality in Russian Federation regions. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Herald of Russian Academy of Medical Sciences]. 2006, 5, pp. 7-12. [in Russian]
7. Kiku P. F., Yarygina M. V., Bogdanova V. D. Environmental and social factors and human health. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka* [Health. Medical Ecology. Science]. 2014, 1 (55), pp. 8-15. [in Russian]
8. *Kontseptsiya stanovleniya gosudarstvennoi sistemy ekologicheskoi bezopasnosti Rossii. Tsentri upravleniya finansami*. 2016. [Conception of establishing state system of environmental safety of Russia. Center of Financial Management. 2016. Available at: <http://center-yf.ru/data/economy/Koncepciya-stanovleniya-gosudarstvennoy-sistemy-ekologicheskoi-bezopasnosti-Rossii.php> (accessed: 10.02.2017)]
9. Lukina Yu. V., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P. A systematic review and meta-analysis: pitfalls of methods. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2016, 12 (2), pp. 180-185. [in Russian]
10. May I. V., Zaitseva N. V., Klein S. V., Sedusova E. V. Detecting and giving evidence on citizen health hazard caused by environmental factors. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* [Population Health and Human Environment]. 2013, 11 (248), pp. 4-6. [in Russian]
11. Mirzakarimova M. A. Comparative hygienic evaluation of combined effects of complex mixtures of chemical air pollution. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitation]. 2017, 96 (6), pp. 528-531. [in Russian]
12. Mironovskaya A. V., Buzinov R. V., Gudkov A. B. Prognostic evaluation of urgent cardiovascular disease in the population of a northern urbanized area. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii* [Public Health of the Russian Federation]. 2011, 5, pp. 66-67. [in Russian]
13. *Postanovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 2 fevralya 2006 g. N 60 «Ob utverzhdenii Polozheniya o provedenii sotsial'no-gigienicheskogo monitoringa» (Sobranie zakonodatel'stva Rossiiskoi Federatsii)* [Decree of the Government of the Russian Federation of February 2, 2006 No. 60 "On approval of the Regulation on the conduct of social and hygienic monitoring" (Collected Legislation of the Russian Federation)]. 2006, 6, article 713.
14. Prokhorov N. I., Smirnov S. V. Markers of personal human sensitivity to air pollutants. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* [Herald of Russian University of Peoples' Friendship. Series: Medicine]. 2011, iss. 4, pp. 117-119. [in Russian]
15. Rakhmanin Yu. A., Mikhailova R. I. Environment and Health: priorities of preventive medicine. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitation]. 2014, 93 (5), pp. 5-10. [in Russian]
16. Rakhmanin Yu. A., Novikov S. M., Avaliani S. L., Sinitsyna O. O., Shashina T. A. Actual problems of environmental factors risk assessment on human health and ways to improve it. *Analiz riska zdorov'yu* [Health Risk Analysis]. 2015, 2, pp. 4-11. [in Russian]
17. Rakhmanin Yu. A., Sinitsina O. O. Environmental hygiene: regulation of chemical effects and its health risk assessment. In: *Nauchnye osnovy organizatsii zdravookhraneniya, vosstanovitel'noi i ekologicheskoi meditsiny. Rukovodstvo* [Scientific Bases of Health Service Organization, Restorative and Environmental Medicine. Guide]. Moscow, International University of Restorative Medicine Publishers, 2016, pp. 269-275.
18. Rakhmanin Yu. A., Fedoseeva V. N., Makovetskaya A. K., Fedoskova T. G. Non-allergic hypersensitivity to environmental factors. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitation]. 2013, 3, pp. 4-7. [in Russian]
19. Revich B. A., Avaliani S. L., Tikhonova G. I. *Osnovy otsenki vozdeistviya zagryaznennoi okruzhayushchei sredy na zdorov'e cheloveka. Posobie po regional'noi ekologicheskoi politike* [Fundamental assessment of polluted environment effect on human health. Manual on Regional Environmental Policy]. Moscow, Acropolis, Center of Ecological Policy of Russia, 2004, 268 p.
20. Revich B. A., Sidorenko V. N. *Ekonomicheskie posledstviya vozdeistviya zagryaznennoi okruzhayushchei sredy na zdorov'e naseleniya. Posobie po regional'noi ekologicheskoi politike* [Economic consequences of polluted environment effect on population health. Manual on Regional Environmental Policy]. Eds.: Zakharov V. M., Bobylev S. N. Moscow, Acropolis, Center of Ecological Policy of Russia, 2007, 56 p.
21. *Rukovodstvo po otsenke riska dlya zdorov'ya naseleniya pri vozdeistvii khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh okruzhayushchuyu sredu. P 2.1.10.1920-04* [Guidelines for assessing the health risks of the public when exposed to environmental pollutants. P 2.1.10.1920-04]. Moscow, 2004.
22. *Rukovodstvo po otsenke professional'nogo riska dlya zdorov'ya rabotnikov. Organizatsionno-metodicheskie osnovy, printsipy i kriterii otsenki. R 2.2.1766-03* [Guidance on the assessment of occupational health risks for workers. Organizational and methodological foundations, principles and criteria for evaluation. P 2.2.1766-03]. Ministry of Health of Russia. Moscow, 2004.

23. Ryabkova V. A. Environmental diseases and technical approaches to their study. *Dal'nevostochnyi meditsinskiy zhurnal* [Far East Medical Journal]. 2002, 3, pp. 11-14. [in Russian]
24. Skal'ny A. V. *Mikroelementozy cheloveka (diagnostika i lechenie)* [Human Microelementoses (diagnosis and treatment)]. Moscow, 1997, 137 p.
25. Sosunova I. A. Role of ecological factors in health formation of a modern human (euhominid). *Prirodno-resursnyye vedomosti* [Natural Resources Bulletin]. 2014 03.12. Available at: <http://www.priroda.ru/reviews/detail.php?ID=10916/> (accessed: 10.02.2017) [in Russian]
26. Khot'ko N. I., Dmitriev A. P. Sanitary state of atmospheric air and population health. *Izvestiya vysshihkh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki* [Proceedings of Higher Education Institutions. Povolzhsky region. Medical Sciences]. 2012, 2 (22), pp. 125-135. [in Russian]
27. Chashchin V. P. Application features of evidence principles in the process of carrying out hygienic research, expert appraisals and assessments. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii* [Health Service of Russian Federation]. 2008, 1, pp. 17-18. [in Russian]
28. Chashchin V. P., Syurin S. A., Gudkov A. B., Popova O. N., Voronin Yu. A. Influence of industrial pollution of ambient air on health of workers engaged into open air activities in cold conditions *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational Health and Industrial Ecology]. 2014, 9, pp. 20-26. [in Russian]
29. Billionnet C, Sherrill D, Annesi-Maesano I. Estimating the health effects of exposure to multi-pollutant mixture. GERIE study. *Ann Epidemiol.* 2012 Feb, 22 (2), pp. 126-41.
30. Brown W. Data Quality Assurance Tool for Program-Level Indicators. Measure Evaluation, Chapel Hill, NC. Report MS-07-19. Jan., 2007, 53 p.
31. Davalos A D, Luben T J, Herring A H, Sacks J D. Current approaches used in epidemiologic studies to examine short-term multipollutant air pollution exposures. *Ann Epidemiol.* 2017 Feb, 27 (2), pp. 145-153.
32. Flegal K. M., Brownie C., Haas J. The effects of exposure misclassification on estimates of relative risk. Guidelines on Population Health Risk Assessment in Exposure to Environmental Chemical Pollutants. *Am J Epidemiol.* 1986, 123 (4), pp. 736-751.
33. Grandjean P. Individual susceptibility to toxicity. *Toxicol Lett.* 1992 Dec, 64-65 Spec No: pp. 43-51.
34. Hill A. B. The environment and disease: Association or causation. *Proc R Soc Med.* 1965, 58, pp. 295-300.
35. Morimoto Tetsuya. Growing industrialization and our damaged planet. The extraterritorial application of developed countries' domestic environmental laws to transnational corporations abroad. *Utrecht Law Review.* Dec 2005 1 (2), pp. 134-159.
36. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Available at: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009> (accessed: 10.02.2017)
37. Robyn M., Lucas & Anthony J. McMichael. Public Health Classics. Association or causation: evaluating links between «environment and disease». *Bulletin of the World Health Organization.* Oct. 2005, 83 (10).
38. Sakr W., Weschler C J., Fanger P O. The impact of sorption on perceived indoor air quality. *Indoor Air.* 2006 Apr, 16 (2), pp. 98-110.
39. Science and Decisions: Advancing Risk Assessment. *National Research Council; Division on Earth and Life Studies; Board on Environmental Studies and Toxicology; Committee on Improving Risk Analysis Approaches Used by the U. S. EPA.* National Academy of Sciences, 2009, p. 424.
40. Sexton K. Cumulative risk assessment: An overview of methodological approaches for evaluating combined health effects from exposure to multiple environmental stressors. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2012, 9, pp. 370-390.
41. Smith-Sivertsen T., Bykov V., Melbye H., Tchachtchine V., Selnes A., Lund E. Sulphur dioxide exposure and lung function in a Norwegian and Russian population living close to a nickel smelter. *International Journal of Circumpolar Health.* 2001, 60, p. 342.
42. Smith-Sivertsen T., Tchachtchine V., Lund E. Environmental nickel pollution: Does it protect against nickel allergy? *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2002, 46 (3), pp. 460-462.
43. Unguryanu T., Novikov S., Buzinov R., Gudkov A., Grijbovski A. Respiratory diseases in a town with heavy pulp and paper industry. *Epidemiology and prevenzione.* 2010, 34, iss. 5-6, p. 138.
44. Vincent J. H., Tchachtchine V. P., Thomassen Y., Nieboer E. A study of exposure standards in Russia and the role of occupational hygiene. *Journal of Environmental Monitoring.* 1999, 1 (5), pp. 497-501.
45. WHO. Air Quality Guidelines Global Update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. WHO, 2006, 484 p.
46. WHO Regional Office for Europe. Health risks of air pollution in Europe - HRAPIE project. New emerging risks to health from air pollution - results from the survey of experts. World Health Organization. Copenhagen, 2013, 65 p.
47. WHO. Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP project: final technical report. Geneva, World Health Organization, 2013, 309 p.

Контактная информация:

Чащин Валерий Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России

Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
E-mail: valerych05@mail.ru