

ЭКОЛОГИЯ

ЧЕЛОВЕКА

Содержание:

**Титова А. Г., Заняткин И. А., Волкова А. Г.,
Нечаев Д. Н., Трусев Г. А.**

Эпигенетические маркеры воздействия твердых частиц
с разным аэродинамическим диаметром на здоровье человека:
обзор литературы

Грибанов А. В., Аникина Н. Ю., Котцова О. Н., Вилова Т. В.

Сезонная динамика церебрального энергообмена
у человека в Арктической зоне

Соколовская Т. А., Ступак В. С., Меньшикова Л. И., Постоев В. А.

Заболеваемость и причины смертности у недоношенных
и доношенных новорожденных детей
в Российской Федерации

Сюрин С. А., Горбанев С. А.

Ожирение как фактор риска здоровью работников
предприятий в Российской Арктике

**Важенина А. А., Транковская Л. В., Плехова Н. Г.,
Зиновьев С. В., Переломова О. В., Аминина Н. М.**

Оценка эффективности применения альгинатсодержащего
биогеля из бурых водорослей в системе мер по сохранению
здоровья работников лабораторного профиля

Бессонова О. Г., Саввина Н. В., Гржибовский А. М.

Динамика содержания алкоголя в крови по данным
судебно-медицинских экспертиз в Республике Саха (Якутия)
в 2007–2018 годах

**Наркевич А. Н., Виноградов К. А.,
Параскевопуло К. М., Мамедов Т. Х.**

Применение сверточных искусственных нейронных сетей
в медицинских исследованиях

Подписной индекс:
20454 в каталоге
«Пресса России»

Телефоны:
(8182) 20-65-63,
28-56-64
Факс:
(8182) 20-61-90

E-mail:
HE-office@eco-vector.com
rionsmu@yandex.ru

www.Hum-Ecol.ru

5
2021

ЭКОЛОГИЯ

Ч Е Л О В Е К А

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

05.2021

**Учредитель — федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Основан в 1994 году**

Основным направлением деятельности журнала является публикация научных исследований, посвященных проблемам экологии человека и имеющих как фундаментальное, так и прикладное значение. В журнале публикуются оригинальные статьи, обзоры и краткие сообщения по всем аспектам экологии человека и общественного здоровья. Предназначен для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Главный редактор — А. М. Гржибовский (Архангельск)

Заместители главного редактора: А. Б. Гудков (Архангельск), И. Б. Ушаков (Москва)

Научный редактор — П. И. Сидоров (Архангельск)

Международный редактор — Й. О. Одланд (Норвегия)

Ответственный секретарь — Г. Б. Чецкая (Архангельск)

Редакционный совет: И. Н. Болотов (Архангельск), Р. В. Бузинов (Архангельск), П. Вейхе (Фарерские острова), М. Гисслер (Финляндия/Швеция), Л. Н. Горбатова (Архангельск), А. В. Грибанов (Архангельск), Р. Джонсон (США), Н. В. Доршакова (Петрозаводск), П. С. Журавлев (Архангельск), Н. В. Зайцева (Пермь), А. Ингве (Швеция), Р. Каледене (Литва), В. А. Карпин (Сургут), П. Ф. Кикю (Владивосток), П. Магнус (Норвегия), В. И. Макарова (Архангельск), А. Л. Максимов (Магадан), А. О. Марьяндышев (Архангельск), И. Г. Мосягин (Санкт-Петербург), Э. Нибоер (Канада), Г. Г. Онищенко (Москва), К. Пярна (Эстония), А. Раутио (Финляндия), Ю. А. Рахманин (Москва), Г. Роллин (ЮАР), М. Рудге (Бразилия), Й. Руис (Испания), А. Г. Соловьев (Архангельск), Г. А. Софронов (Санкт-Петербург), В. И. Торшин (Москва), Т. Н. Унгурияну (Архангельск), В. П. Чашин (Санкт-Петербург), В. А. Черешнев (Москва), З. Ши (Катар), К. Ю (Китай), К. Янг (Канада)

Редактор Н. С. Дурасова **Переводчик** О. В. Калашникова **Дизайн обложки и верстка** Г. Е. Волкова

Перепечатка текстов без разрешения журнала запрещена. При цитировании материалов ссылка на журнал обязательна

Адрес редакции и издателя: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.

Тел. (8182) 20-65-63; e-mail: rio@nsmu.ru; rionsmu@yandex.ru

Адрес типографии:

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51. Тел. (8182) 28-56-64, факс (8182) 20-61-90

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) 20 марта 2020 г. Регистрационный номер ПИ № ФС77-78166

Подписано в печать 31.05.21. Дата выхода в свет 02.06.21. Формат 60×90/8. Печать цифровая.

Уч.-изд. л. 6,7. Тираж 1000 экз., зак. 2361.

Индекс 20454. Цена свободная

© Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

EKOLOGIYA

С H E L O V E K A

(HUMAN ECOLOGY)

MONTHLY PEER-REVIEWED JOURNAL

05.2021

Publisher: Northern State Medical University
In continuous publication since 1994

Human Ecology is a peer-reviewed nationally and internationally circulated Russian journal with the main focus on research and practice in the fields of human ecology and public health. The Journal publishes original articles, reviews, short communications, educational materials and news. The primary audience of the Journal includes health professionals, environmental specialists, researchers and doctoral students. The journal is recommended by the Higher Attestation Committee of the Russian Federation for publication of materials from doctoral theses in health sciences.

Editor-in-Chief: A. M. Grjibovski (Arkhangelsk)

Deputy Editors-in-Chief: A. B. Gudkov (Arkhangelsk), I. B. Ushakov (Moscow)

Science Editor: P. I. Sidorov (Arkhangelsk)

International Editor: J. Ø. Odland (Norway)

Executive Secretary: G. B. Chetskaya (Arkhangelsk)

Editorial Council: I. N. Bolotov (Arkhangelsk), R. V. Buzinov (Arkhangelsk), P. Weihe (Faroe Islands), M. Gissler (Finland/Sweden), L. N. Gorbatoва (Arkhangelsk), A. V. Gribanov (Arkhangelsk), R. Johnson (USA), N. V. Dorshakova (Petrozavodsk), P. S. Zhuravlev (Arkhangelsk), N. V. Zaitseva (Perm), A. Yngve (Sweden), R. Kalediene (Lithuania), V. A. Karpin (Surgut), P. F. Kiku (Vladivostok), P. Magnus (Norway), V. I. Makarova (Arkhangelsk), A. L. Maksimov (Magadan), A. O. Maryandyshev (Arkhangelsk), I. G. Mosyagin (Saint Petersburg), E. Nieboer (Canada), G. G. Onishchenko (Moscow), K. Pärna (Estonia), A. Rautio (Finland), Ya. A. Rakhmanin (Moscow), H. Rollin (South Africa), M. Rudge (Brazil), J. Ruiz (Spain), A. G. Soloviev (Arkhangelsk), G. A. Sofronov (Saint Petersburg), V. I. Torshin (Moscow), T. N. Unguryanu (Arkhangelsk), V. P. Chashchin (Saint Petersburg), V. A. Chereshev (Moscow), Z. Shi (Qatar), C. Yu (China), K. Young (Canada)

Editor: N. S. Durasova **Translator:** O. V. Kalashnikova **Design and layout:** G. E. Volkova

Editorial office: Troitsky Ave. 51, 163000 Arkhangelsk, Russia.

Tel. +7 (8182) 20 65 63; email: rio@nsmu.ru; rionsmu@yandex.ru

Publisher: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of Ministry of Healthcare of Russian Federation

Troitsky Ave. 51, 163000 Arkhangelsk, Russia. Tel. +7 (8182) 28 56 64, fax +7 (8182) 20 61 90.

Registered by the Federal Supervision Agency for Information Technologies and Communications on 20.03.2020.

Registration number ПИ № ФС 77-78166.

Format 60×90/8. Digital printing. Index 20454. Free price

© Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

- Титова А. Г., Заняткин И. А., Волкова А. Г.,
Нечаев Д. Н., Трусов Г. А.**
Эпигенетические маркеры воздействия твердых частиц
с разным аэродинамическим диаметром на здоровье человека:
обзор литературы..... 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Грибанов А. В., Аникина Н. Ю., Котцова О. Н., Вилова Т. В.**
Сезонная динамика церебрального энергообмена
у человека в Арктической зоне 13
- Соколовская Т. А., Ступак В. С.,
Меньшикова Л. И., Постоев В. А.**
Заболеваемость и причины смертности
у недоношенных и доношенных новорожденных детей
в Российской Федерации 20
- Сюрин С. А., Горбанев С. А.**
Ожирение как фактор риска здоровью работников
предприятий в Российской Арктике 28
- Важенина А. А., Транковская Л. В., Плехова Н. Г.,
Зиновьев С. В., Переломова О. В., Аминина Н. М.**
Оценка эффективности применения альгинатсодержащего
биогеля из бурых водорослей в системе мер по сохранению
здоровья работников лабораторного профиля 36
- Бессонова О. Г., Саввина Н. В., Гржибовский А. М.**
Динамика содержания алкоголя в крови по данным
судебно-медицинских экспертиз в Республике Саха (Якутия)
в 2007–2018 годах 44

МЕТОДОЛОГИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Наркевич А. Н., Виноградов К. А.,
Параскевопуло К. М., Мамедов Т. Х.**
Применение сверточных искусственных нейронных сетей
в медицинских исследованиях 53

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТВЕРДЫХ ЧАСТИЦ С РАЗНЫМ АЭРОДИНАМИЧЕСКИМ ДИАМЕТРОМ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© 2021 г. А. Г. Титова, И. А. Заняткин, А. Г. Волкова, Д. Н. Нечаев, Г. А. Трусов

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»
Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России), г. Москва

Основной задачей представленной аналитической работы является описание и характеристика выявленных в ходе клинических исследований эпигенетических маркеров, ассоциированных с воздействием некоторых поллютантов на организм человека, а именно твердых частиц с разным аэродинамическим диаметром ($PM_{0.1}$, $PM_{2.5}$, PM_{10} , $PM_{2.5-10}$), к которым сорбируются различные химические соединения. Целью проведенной работы было сформировать обобщенный перечень наиболее информативных биомаркеров, обнаруживаемых у человека. Практическая значимость созданного перечня из более чем полутора сотен эпигенетических сигнатур воздействия поллютантов на организм человека заключается в возможности разработки на его основе методологического подхода, который можно будет использовать для ранней диагностики заболеваний у людей, подвергшихся токсическому воздействию различных загрязнителей окружающей среды, в частности твердых частиц. Кроме того, данная работа может стать предпосылкой для разработки принципиально новых систем очистки воздуха.

Ключевые слова: эпигенетика, экология, биомаркеры, заболевания, загрязняющие вещества, биофизика

EPIGENETIC MARKERS OF THE INFLUENCE OF PARTICULATE MATTER WITH DIFFERENT AERODYNAMIC DIAMETERS ON HUMAN HEALTH: A REVIEW

A. G. Titova, I. A. Zanyatkin, A. G. Volkova, D. N. Nechaev, G. A. Trusov

Federal State Budgetary Institution Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks
of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

In this review article we provide an overview of epigenetic markers associated with the effects of particulate matter with different aerodynamic diameters, namely, $PM_{0.1}$, $PM_{2.5}$, PM_{10} and $PM_{2.5-10}$. The developed list of more than 150 epigenetic signatures of environmental pollutants on different human health conditions may contribute to the development of novel methodological approaches to early detection of diseases in individuals exposed to particulate matter. In addition, this work can become a prerequisite for the development of fundamentally new air purification systems.

Key words: epigenetics, ecology, biomarkers, diseases, pollutants, biophysics

Библиографическая ссылка:

Титова А. Г., Заняткин И. А., Волкова А. Г., Нечаев Д. Н., Трусов Г. А. Эпигенетические маркеры воздействия твердых частиц с разным аэродинамическим диаметром на здоровье человека: обзор литературы // Экология человека. 2021. № 5. С. 4–12.

For citing:

Titova A. G., Zanyatkin I. A., Volkova A. G., Nechaev D. N., Trusov G. A. Epigenetic Markers of the Influence of Particulate Matter with Different Aerodynamic Diameters on Human Health: a Review. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 5, pp. 4-12.

Эпигенетика изучает обратимые изменения областей генома, которые участвуют в регуляции дифференциальной экспрессии генов и происходят в результате негенетических изменений в основной ДНК.

Выделяют несколько основных механизмов регуляции экспрессии генов. Самый распространенный механизм — метилирование ДНК — представляет собой ковалентное присоединение метильной ($-CH_3$) группы к остатку цитозина, находящемуся в последовательности рядом с гуанином (так называемые CpG-островки, в которых р представляет собой фосфодиэфирную связь между основаниями С и G), и влияет на экспрессию генов в клетках. Другой широко известный механизм — модификация гистонов, при которой влияние на экспрессию генов происходит путем привлечения комплексов ремоделирования

хроматина при связывании белков-активаторов с соответствующими энхансерами или при ацетилировании остатков лизина на «хвостах» гистонов, которые катализируются гистонацетилтрансферазами. Ремоделирование хроматина осуществляется за счет внесения посттрансляционных модификаций, таких как ацетилирование, убиквитинилирование, сумоилирование, метилирование, фосфорилирование, и других [26].

Разные типы клеток и тканей человека содержат эпигенотипы, которые могут неоднократно изменяться в течение жизни. Существует множество исследований, направленных на поиск эпигенетических изменений в организме человека, возникающих в результате воздействия загрязняющих веществ и других факторов окружающей среды, включая влияние твердых частиц.

Предложенный обзор описывает некоторые из выявленных у человека эпигенетических сигнатур, связанных с воздействием поллютантов.

Загрязняющие вещества воздействуют на организм человека с различной степенью эффективности в зависимости от экспозиции, вследствие чего эпигенетические сигнатуры могут являться характеристическими маркерами, определяющими данные воздействия.

Данный литературный обзор посвящен одной из актуальных тем в эпигенетике — анализу существующих доказательств того, что последствия длительного или разового, но чрезмерно превышающего предельно допустимые концентрации воздействия поллютантов на организм человека могут приводить к развитию различных заболеваний как в краткосрочной (воспаления, ОРВИ), так и в долгосрочной (онкологические новообразования, аллергии, аутоиммунные заболевания) перспективах, так как основной точкой влияния на здоровье людей являются эпигенетические модификации генома.

Согласно данным исследований загрязнение воздуха может быть связано примерно с 19 % общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, из которых 23 % случаев смерти приходится на ишемическую болезнь сердца и 21 % случаев — на инсульт [21].

Твердые частицы образуются в результате преобразования под воздействием факторов окружающей среды: продуктов горения в промышленной отрасли, автомобильных выхлопов и других следов жизнедеятельности человека, и представляют собой гетерогенную смесь, которая является одним из основных источников загрязнения воздуха наряду с пылью, грязью, сажей, дымом.

Общепринятой считается градация твердых частиц (particulate matter, PM) по величине аэродинамического диаметра: ультрадисперсные ($PM_{0,1}$) с диаметром меньше или равным 0,1 мкм, мелкодисперсные ($PM_{2,5}$) с диаметром меньше или равным 2,5 мкм, крупные (PM_{10}) — до 10 мкм включительно. Кроме того, в ряде работ рассматриваются твердые частицы в диапазоне от 2,5 до 10 мкм ($PM_{2,5-10}$). В данном случае под аэродинамическим диаметром понимается диаметр частицы с плотностью 1 г/см³, движущейся при аналогичных условиях с той же скоростью, что и рассматриваемая частица.

Известно, что $PM_{2,5-10}$ вызывают локальное воспаление в легких, однако отсутствуют убедительные доказательства того, что целые частицы могут откладываться в кровеносных сосудах. Тем не менее можно предположить, что более мелкие компоненты частиц могут попадать в кровоток. Результаты недавнего исследования на здоровых добровольцах показали, что вдыхаемые наночастицы золота размером 10 нм перемещаются в кровоток и избирательно накапливаются в той части сосудистой стенки, в которой происходит воспалительный процесс [11]. Кроме того, недавно было показано, что частицы черного углерода могут быть обнаружены в моче [28].

Несмотря на то, что воздействие твердых частиц неизменно связано с рядом негативных последствий для здоровья человека, затрагивающих в первую очередь дыхательную и сердечно-сосудистую системы, биологические механизмы, лежащие в основе этой связи, выяснены лишь частично. В этом контексте можно предположить, что эпигенетические механизмы играют центральную роль не только как соответствующие элементы развития патогенного механизма, но и как факторы адаптации организма к раздражителям окружающей среды, таким как загрязнители воздуха.

Изучение последствий долгосрочных и краткосрочных воздействий PM

В одном из исследований была изучена связь между долгосрочным влиянием $PM_{2,5}$ и метилированием ДНК. Было измерено метилирование в LINE-1 и в кандидатных CpG-островках, связанных с воспалительными путями TNF- λ и TLR-2, в ICAM-1, CD40L, IL-6. Данная работа проводилась на двух подгруппах, выбранных из общенационального проспективного исследования женщин в США. Для оценки долгосрочных последствий были использованы метод наименьших квадратов и модель квантильной регрессии, показавшие взаимосвязь воздействия $PM_{2,5}$ с уменьшением метилирования ДНК [36].

Ранее уже была подтверждена взаимосвязь воздействия твердых частиц с краткосрочными последствиями, такими как развитие воспалительных процессов [35]. В этом исследовании было также обнаружено, что при увеличении экспозиции $PM_{2,5}$ снижается метилирование LINE-1 и TNF- λ (сайт cg21370522), ICAM-1 и TLR-2 (сайты cg16547110 и cg06405222) при долгосрочных последствиях, таких как развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [36].

Исследование влияния PM на старение кожи

В другой работе изучали влияние $PM_{2,5}$ на старение кожи. Являясь внешним покровом человеческого тела, кожа постоянно подвергается воздействию раздражителей, таких как твердые частицы. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), присоединяясь к твердым частицам, вызывают респираторные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, аллергию, воспалительный дерматит, экзему и старение кожи [27].

Опухоль-супрессорный белок p16^{INK4A} является ключевым регулятором, блокирующим клеточный цикл и функционирующим как специфический ингибитор циклинзависимых киназ (CDK) 4 и 6. Удаление p16^{INK4A}-позитивных стареющих клеток может приводить к замедлению развития возрастных дегенеративных расстройств. Исследования проводили на клеточных линиях кератиноцитов человека HaCaT, HEK001 и NHEK, которые были обработаны $PM_{2,5}$. Затем в обработанных клетках определялась активность β -галактозидазы, кроме того, было обнаружено увеличение уровня экспрессии p16^{INK4A}, что опосредует изме-

нение ДНК-деметилазы TET и высвобождение DNMT (ДНК-метилтрансфераза). Следствием этих изменений является усиление процесса клеточного старения, которое проявляется в виде изменения формы клеток и уменьшения колониеобразующей способности клеток [27]. В кератиноцитах HaCaT при взаимодействии с $PM_{2.5}$ индуцируется окислительный стресс и выработка провоспалительных цитокинов посредством активации NF- κ B. В результате исследования было доказано, что воздействие $PM_{2.5}$ вызывает старение кератиноцитов и повреждение клеток, обусловленное окислительными и воспалительными реакциями [25, 27].

Влияние воздействия $PM_{2.5}$ на канцерогенез в легких у некурящих людей

В ряде работ проводилось изучение влияния воздействия твердых частиц на канцерогенез в легких у некурящих людей. Работы проводились на клеточных линиях рака легкого NCI-H23 и на эпителиальных клеточных линиях легких Bet1A. Обнаружено, что воздействие $PM_{2.5}$ провоцирует онкогенез в легких посредством восстановления 15-LOX-1 и 15-LOX-2 (15-липоксигеназы), аналогично воздействию канцерогенов NNK (4-метилнитрозамино-1-3-пиридилбутанон) во время курения. Клеточные линии обрабатывали NNK или $PM_{2.5}$, а затем проводили эпигенетические и посттрансляционные исследования клеточных и молекулярных профилей клеток [22].

Показано, что твердые частицы вызывают эпигенетические изменения, в том числе нарушение регуляции микроРНК, метилирование ДНК и повышение уровня цитокинов. Кроме того, воздействие $PM_{2.5}$ значительно усиливает пролиферацию клеток [13, 18]. Полученные с применением ПЦР в реальном времени данные позволяют сделать вывод о том, что некоторые микроРНК могут быть связаны с 15-LOX-1 и 15-LOX-2, в частности miR-17, miR-18a, miR-20a, miR-20b, miR-93, miR-106a, miR-106b, miR-203, miR-590-3p. Возможно, указанные микроРНК являются отрицательными регуляторами 15-LOXs [22].

Ряд работ посвящен оценке влияния $PM_{2.5}$ на прогрессирование рака легкого. Известно, что микроРНК-155 (miR-155) играет важную роль в развитии патологических процессов при различных злокачественных новообразованиях, в частности нарушение регуляции miR-155 способствует дифференцировке Т-клеток, развитию эпителиально-мезенхимального перехода, повышению выживаемости опухолевых клеток, нарушению энергетического обмена. Была исследована роль miR-155 в токсическом воздействии $PM_{2.5}$ на клетку. В результате исследования было показано, что воздействие $PM_{2.5}$ повышает уровень экспрессии микроРНК-155, ускоряет клеточный цикл и пролиферацию эпителиальных клеток легких [38]. Неконтролируемая пролиферация эпителиальных клеток способствует развитию хронических воспалительных заболеваний легких и стимуляции канцерогенеза [1].

Активация miR-155 вызывает ускорение перехода между фазами G1/S, что способствует пролиферации

клеток HBE и аберрантной пролиферации клеток через сигнальный путь SOCS1/STAT3 — этот процесс носит NF- κ B-зависимый характер [38]. Мишенью для miR-155 является SOCS1, также происходит активация сигнального белка STAT3, которая положительно регулирует свои функции путем усиления miR-155. STAT3 является фактором транскрипции, вовлеченным в пролиферацию клеток, апоптоз, иммунный ответ и метастазирование [16].

Исследование влияния РМ на организм человека при курении

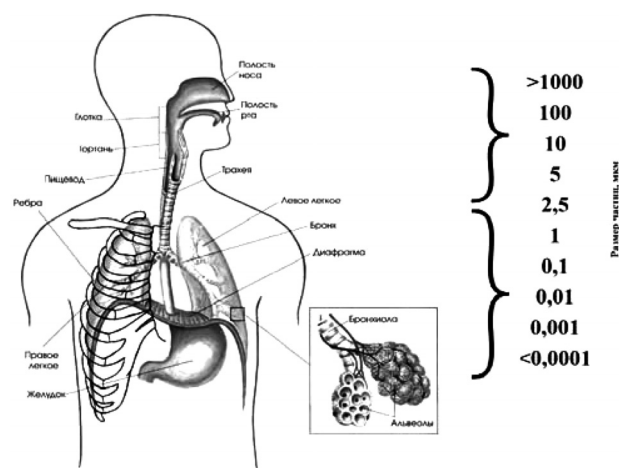
Для изучения уровня метилирования ДНК у людей, проживающих в районах с разными концентрациями $PM_{2.5}$, были сформированы когорты по статусу курения. Известно, что гипометилирование гена репрессора арилуглеводородного рецептора (AHRR) провоцирует нарушения метаболизма ксенобиотических частиц, таких как компоненты сигаретного дыма, и ассоциировано с курением и риском развития рака легкого. $PM_{2.5}$ представляет собой сложную химическую смесь, одним из компонентов которой являются ПАУ [32]. Воздействие ПАУ активирует арильный углеводородный рецептор (AHR), что приводит к метилированию AHRR (сайт cg05575921) [23]. Метилирование сайта cg05575921 может служить маркером для определения статуса курения, обладающим высокой специфичностью и чувствительностью [10].

В результате исследования была выявлена обратная корреляция между длительным воздействием $PM_{2.5}$ и уровнем метилирования AHRR (сайт cg05575921) в крови. Таким образом, гипометилирование AHRR у некурящих людей может служить показателем длительного воздействия $PM_{2.5}$ и предиктором риска развития злокачественных новообразований легких [32].

Воздействие твердых частиц с разным аэродинамическим диаметром на организм человека

Твердые частицы попадают в организм через дыхательные пути, и размеры частиц влияют на уровень проникновения в легкие: РМ с аэродинамическим диаметром менее 10 мкм проникают в бронхи; РМ с аэродинамическим диаметром меньше 2,5 мкм достигают альвеол. Примерная схема приведена на рисунке.

В одном из исследований одновременно было изучено влияние воздействия $PM_{2.5}$, PM_{10} , $PM_{2.5-10}$ на метилирование ДНК. По результатам исследования были выявлены корреляции между воздействием РМ и уровнем метилирования для трех сайтов CpG: прямая корреляция с уровнем метилирования гена MATN4 (сайт cg19004594) и гена ARPP21 (сайт cg24102420) и обратная корреляция с уровнем метилирования гена CFTR (сайт cg12124767). MATN4 высоко экспрессируется в клетках поджелудочной железы и кожи, однако статистически значимой связи между вариантами этого гена и риском развития заболеваний выявлено не было. ARPP21 экспрессируется в первую очередь в мозге. Этот ген в значительной степени ассоциирован с риском развития невротизма и с тя-



Глубина проникновения твердых частиц в дыхательные пути в зависимости от их аэродинамического диаметра (в микрометрах — мкм)

желым течением гриппа H1N1 и предположительно связан с риском развития астмы в детском возрасте. CFTR экспрессируется в клетках поджелудочной железы, толстого кишечника, малой слюнной железы, желудочно-кишечного тракта и в легких. Наличие полиморфизмов CFTR предполагает риск развития муковисцидоза, пищевода Барретта, рака пищевода и ишемической болезни сердца [20].

В рамках данного исследования по изучению метиломной ассоциации были обнаружены три сайта CpG, для которых более высокие уровни среднемесячных концентраций $PM_{2,5-10}$ были связаны с метилированием ДНК. Было подтверждено, что факторы окружающей среды влияют на экспрессию CXCL12 — закодированного хемокина SDF1 и на активацию рецептора CXCR4, что приводит к увеличению пула гемопоэтических стволовых клеток. SDF1 активированный рецептор CXCR4 ингибирует приток кальция в клетку через кальциевые ионные каналы L-типа в миокарде [20].

В результате исследования было показано, что воздействие поллютантов приводит к метилированию ДНК в областях генома, потенциально связанных с заболеваниями легких, с нарушениями в работе эндокринной и сердечно-сосудистой систем [20]. Обнаруженные ассоциации являются биологически значимыми, однако все еще требуется дополнительное изучение предполагаемых эпигенетических механизмов развития PM-ассоциированных заболеваний [15, 29].

Влияние поллютантов на биологический возраст

В ряде работ изучалось влияние воздействия $PM_{2,5}$ и PM_{10} на биологический возраст, при этом был проведен перекрестный анализ для оценки связи между загрязнением воздуха и ускорением биологического старения. Дополнительно проводились расчеты на моделях инвазивного рака молочной железы и протоковой карциномы *in situ*, по результатам которых в гене C7orf55 (сайт cg22920873) была выявлена обратная корреляция с увеличением PM_{10} [37].

Воздействие $PM_{2,5}$ при концентрации $0,97 \text{ мкг/м}^3$ ассоциировано с увеличением биологического возраста женщин на ~ 0,3 года. Не было доказано влияние воздействия $PM_{2,5}$ на увеличение биологического возраста мужчин. В то же время воздействие PM_{10} при концентрации 1 мкг/м^3 оказалось ассоциировано с увеличением биологического возраста мужчин, но влияние воздействия PM_{10} на увеличение биологического возраста женщин доказано не было [37]. Данные эффекты были установлены с использованием методов «Эпигенетические часы Хорвата» и «Эпигенетические часы Ханнума», при которых для определения биологического возраста учитывается 353 эпигенетических маркера человеческого генома. Эти эпигенетические биомаркеры старения входят в теорию «эпигенетических часов», согласно которой возрастное ускоренное метилирование ДНК свидетельствует об изменении внутренних биологических функций, что предрасполагает человека к развитию ряда возрастных заболеваний [17].

Дополнительно было проведено исследование влияния нескольких компонентов $PM_{2,5}$, а именно сульфатов, нитратов и аммония, на биологический возраст. Была определена прямая корреляция между воздействием сульфатов и аммония и увеличением биологического возраста [37].

В результате исследования было доказано, что ускорение биологического старения под воздействием поллютантов связано с риском развития рака молочной железы. Также был предложен способ определения степени воздействия окружающей среды с применением комплексных подходов определения биологического возраста вместо изучения отдельных сайтов CpG [24, 37].

Изучение влияния ультрадисперсных твердых частиц на внутренние органы человека

В ряде работ было изучено воздействие $PM_{0,1}$ на организм человека и способность этих частиц системно влиять на внутренние органы [8]. Воздействие $PM_{0,1}$ ассоциировано с острыми и хроническими расстройствами различной этиологии, ослаблением митохондриальных функций и снижением их способности регулировать гомеостаз. Было показано, что воздействие ультрадисперсных твердых частиц вызывает значительное накопление фосфорилированного гистона H2AX в культивируемых клетках [9, 12].

Кроме того, окислительный стресс может индуцировать ДНК-связывающую и транскрипционную активность NF-kb антагониста Nrf-2. В свою очередь, истощение Nrf-2 способствует увеличению активности NF-kb, которая может стимулировать экспрессию генов, ангиогенез, метастазирование, пролиферацию клеток. Воздействие $PM_{0,1}$ вызывает длительную активацию NF-kb и подавляет экспрессию miRNA-331, а также изменяет экспрессию let-7a, miRNA-16, miRNA-34a, miRNA-139, miRNA-146, miRNA-146a, miRNA-340. А варибельная экспрессия miRNA-148a и miRNA-221 связана с модуляциями

DNMT1 и DNMT3b, которые оказывают влияние на метилирование ДНК [8].

В результате исследования было подтверждено влияние $PM_{0.1}$ на метилирование гена LINE-1, а также генов IL-6 и TNF- λ в культурах клеток. А также в ходе работы были исследованы следующие маркеры: let-7a, let-7b, let-7d, let-7e, miRNA-16, miRNA-24, miRNA-27, miRNA-29, miRNA-34, miRNA-34a, miRNA-126, miRNA-133, miRNA-139, miRNA-146, miRNA-146a, miRNA-148a, miRNA-152, miRNA-155, miRNA-221, miRNA-331, miRNA-340, H3K4me3, H3K9me3, H3K9me27, H3K9me36, H3K79me3, связанные с воздействием $PM_{0.1}$ на внутренние органы человека [8, 9, 12, 34].

Влияние PM на разных этапах жизни человека

Ряд исследований посвящен изучению маркеров воздействия поллютантов PM на разные возрастные категории людей. Было показано негативное влияние твердых частиц на дыхательную систему и на увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагается, что на разных жизненных стадиях воздействие PM имеет разную выраженность влияния на организм человека [19].

В результате исследования было подтверждено увеличение уровня метилирования ДНК под влиянием PM в следующих маркерах: при беременности — HSD11B2, SOD2, NPAS2, CRY1, PER2, PER3, MT-RNR1, PTPRN2, TMEM125, VPS4A, APEX1, OGG1, ERCC4, TP53, DAPK1; в детстве — FOXP3, FAM13A (сайт cg00905156), NOTCH4 (сайт cg06849931); во взрослом возрасте — IFN- γ , p16^{INK4A}, MT-TF, MT-RNR1, MATN4 (сайт cg19004594), ARPP21 (сайт cg24102420), CFTR (сайт cg12124767), а также сайты cg20455854, cg07855639, cg075998385, cg17360854 и cg23599683, CCDN2, BRCA1, DARK, H1N1, SYK, CCND2; в пожилом возрасте — IL-6, LINE-1. Было подтверждено уменьшение уровня метилирования ДНК под влиянием PM в следующих маркерах: в детстве — IL-4, IL-13, RUNX3, IFN- γ , TET1; во взрослом возрасте — CD14, TLR4, NOS3, EDN1 [19].

В другом исследовании было изучено влияние на организм человека твердых частиц, в составе которых присутствуют неорганические ионы, такие как сульфаты, нитраты и аммоний, и тяжелые металлы, такие как цинк, ванадий и никель, а также ПАУ [31].

В результате экспериментов, проведенных на линиях клеток BEAS-2B, APC, RASSF1A, было доказано, что $PM_{2.5}$ может вызывать метилирование генов-супрессоров, таких как p16 и p53, что способствует злокачественному перерождению клеток. Была выявлена статистически значимая корреляция между кратковременным воздействием $PM_{2.5}$ и увеличением уровня метилирования в двух прокоагулянтных генах F3 и SERPINE1, а также в генах ACE и EDN1. Наличие цинка в PM статистически достоверно связано с метилированием гена RASSF1A. Метилирование генов репарации, таких как OGG1, APEX и PARP1, положительно коррелировало со специфически ассо-

циированными PM_{10} , в которых присутствует значимое количество ПАУ и ванадия [33].

Исследование риска развития онкологических заболеваний с помощью метода эпигеномного скрининга

В одном из исследований были изучены биомаркеры, характерные для рака легкого, развивающегося при воздействии PM с разным аэродинамическим диаметром. В ходе работы для оценки гетерогенности опухолей на начальных этапах был использован метод эпигеномного скрининга на основе жидкостной биопсии. В результате клинических и эпидемиологических исследований была установлена связь между воздействием PM и различными расстройствами желудочно-кишечного тракта, развитием астмы и рака легкого [7].

В результате исследований *in vitro* и *in vivo* было доказано, что метилирование генов, таких как RASSF1A, PRDM14, 3OST2, CDO1, HOX7, HOXA9, TAC1, ZFP42, PRSS3, p15, p16, p53, DARK, EGFR, KRAS, DCLK1, HOPX, Galactocerebrosi-DASE, ELMO3, RAR- β , RAR- β 2, MGMT, SOX17, TMEFF2, CDH13, CHFR, модификация гистонов, таких как (MOF) MYST (Moc-Ybf2/Sas3-SAS2-Tip60), HDCA (сайт cg200745), PDE2A, H3K36, CDK6, NANOS1, KDM2A, H3K27me3, EZH2, и регуляция miRNAs, таких как miR-1, miR-1-5p, miR-9-3, miR-15, miR-17-92, miR-21, miR-21-5p, miR-26a, miR-26b, miR-29, miR-29b, miR-126, miR-129-2, miR-135b, miR-139, miR-142-3p, miR-149-5p, miR-155, miR-182, miR-192-5p/215, miR-193a, miR-200b, miR-203, miR-205, miR-212, miR-218, miR-221/222, miR-373, miR-375, miR-486, miR-487b, miR-503, miR-512, miR-542-3p, miR-1290, let-7, let-7b-5p, chr8_28846, chrX_31594, chr9_29897, ассоциированы с канцерогенезом [6, 7, 14, 30].

Возможная взаимосвязь влияния диеты и окружающей среды на эпигенетические биомаркеры и течение заболеваний

Ряд исследований посвящен вопросу о том, может ли соблюдение средиземноморской диеты положительно влиять на взаимосвязь воздействия PM_{10} и метилирования LINE-1 [3].

Изучение рациона питания играет важную роль в оценке последствий воздействия PM_{10} на организм человека. Важную роль играет понимание того, как рацион питания может влиять на геноспецифическое метилирование ДНК [2–5].

Одним из доказательств того, что долгосрочное воздействие PM_{10} отрицательно связано с метилированием Alu и LINE-1, приводя к увеличению риска развития злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний, может быть исследование о модуляции алиментарными факторами воздействия окружающей среды, однако в данной работе авторы указывают на необходимость проведения дополнительных исследований, в том числе

необходимость разработки индивидуального подхода по моделированию наиболее благоприятных условий окружающей среды [3].

В рассмотренных исследованиях авторы демонстрируют факты, подтверждающие гипотезы о воздействии неблагоприятных экологических факторов, таких как влияние твердых частиц, которое может приводить к долгосрочным негативным последствиям для здоровья человека. В качестве наиболее изученных эпигенетических сигнатур можно выделить, например, изменения в LINE-1, miRNAs, p16 и в интерлейкинах.

Несмотря на то, что многие исследования посвящены изучению влияния РМ, сопоставить результаты этих работ не всегда представляется возможным. Например, в ряде исследований учитывают аэродинамический диаметр твердых частиц, но зачастую не отмечают точный состав поллютанта, который может варьировать в зависимости от разных факторов окружающей среды и включать различные количественные соотношения таких веществ, как сульфаты, нитраты, аммоний, оксиды азота, калий, сера, железо, кремний, алюминий, цинк, кальций, титан, ванадий, никель, хром, марганец, олово, сурьма, свинец, ПАУ, amino-ПАУ, нитро-ПАУ и другие. А в случае ретроспективного исследования биообразцы отбираются у людей, на которых одномоментно влияет большое количество различных поллютантов, и идентифицировать воздействие конкретного РМ может быть затруднительно. Также стоит учитывать индивидуальные привычки и миграцию людей, так как качественный и количественный состав загрязняющих веществ может отличаться даже в разных районах одного города. Таким образом, существует еще множество малоизученных факторов, которые необходимо учитывать при определении взаимосвязи между воздействием РМ и развитием различных заболеваний.

В предложенном обзоре были представлены работы, в которых изучались: эффект от долгосрочных и краткосрочных воздействий РМ, влияние РМ на канцерогенез в легких у некурящих и курящих людей, паттерны метилирования ДНК у людей, проживающих в районах с разными концентрациями РМ, воздействие ультрадисперсных твердых частиц и их способность транслоцировать и системно влиять на внутренние органы; определялись: влияние воздействия РМ на старение кожи человека, влияние воздействия РМ на биологический возраст человека, маркеры воздействия поллютантов РМ на протяжении разных этапов жизни человека, а также использование метода эпигеномного скрининга на основе жидкостной биопсии для определения эпигенетических сигнатур.

При дальнейшем изучении литературы и проведении ряда экспериментальных работ высока вероятность выявления определенного рода эффектов воздействия неблагоприятных факторов внешней среды на здоровье человека. Полученные результаты могут лечь в основу разработки принципиально новых критериев оценки загрязненности окружающей среды для создания инновационных систем очистительных сооружений.

Доказано, что загрязнение воздуха может приводить к развитию ряда значимых заболеваний, таких как атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания, хронические воспалительные заболевания легких, в том числе астма, аллергия, воспалительный дерматит, экзема, расстройства желудочно-кишечного тракта, метаболические, неврологические и аутоиммунные нарушения, неврологические и эндокринные заболевания, нейродегенеративные заболевания, муковисцидоз, а также может увеличивать риск развития различных злокачественных новообразований. Также доказано, что длительное воздействие РМ на людей во время их нахождения на рабочих местах приводит к развитию многих профессиональных заболеваний.

На основании анализа вышеописанных исследований стало возможным обобщить перечень биомаркеров с подтвержденной связью между воздействием твердых частиц на организм и риском развития различных заболеваний, который представлен в таблице.

На данный момент эпигенетика является активно развивающейся и перспективной наукой. В представленном обзоре сделан упор на анализ влияния дисперсных твердых частиц, взвешенных в атмосфере, которые могут попасть в организм через дыхательные пути.

Представлена информация о связи между известными эпигенетическими сигнатурами и заболеваниями, развивающимися у людей на фоне воздействия поллютантов. Кроме того, для некоторых сигнатур указаны точечные локусы, что редко удается найти в статьях в виде информации, изложенной открытым текстом.

Зачастую трудно прийти к однозначному выводу о том, какое влияние оказывают твердые частицы — положительное или отрицательное, так как в некоторых исследованиях приведены противоречивые данные. Это можно объяснить сложностью композиций РМ, разницей в продолжительности экспозиции, использованием различных маркеров в качестве объекта исследования или влиянием дополнительных факторов. Однако можно утверждать, что изучение эпигенетических механизмов и специфических маркеров у человека является перспективной областью исследований, так как будет способствовать более глубокому пониманию взаимосвязей между воздействием поллютантов на организм и риском развития заболеваний различной этиологии.

Важно отметить, что своевременное обнаружение эпигенетических сигнатур, ассоциированных с воздействием поллютантов, и формирование перечня маркеров могут способствовать развитию новых прогностических моделей заболеваний и использоваться для разработки и создания инновационных диагностических тест-систем.

В этом контексте основная цель будущих исследований, посвященных изучению влияния воздействия РМ на здоровье человека посредством модификаций метилирования ДНК, состоит в том, чтобы понять, являются ли изменения, постоянно наблюдаемые в

Перечень биомаркеров, связанных с риском развития различных заболеваний

Аэродинамический диаметр твердых частиц	Маркер	Нозология
PM _{0,1}	miRNA-331	Острые и хронические расстройства различной этиологии
	H3K4me3; H3K79me3; H3K9me27; H3K9me3; H3K9me36; IL-6; let-7a; let-7b; let-7d; let-7e; LINE-1; miRNA-126; miRNA-133; miRNA-139; miRNA-146; miRNA-146a; miRNA-148a; miRNA-152; miRNA-155; miRNA-16; miRNA-221; miRNA-24; miRNA-27; miRNA-29; miRNA-34; miRNA-340; miRNA-34a; TNF-	Другие патологические состояния
PM _{2,5}	APEX1; ARPP21 – cg24102420; BRCA1; CCDN2; CCND2; CD14; CFTR cg12124767; cg075998385; cg07855639; cg17360854; cg20455854; cg23599683; CRY1; DAPK1; EDN1; ERCC4; FAM13A – cg00905156; FOXP3; H1N1; HSD11B2; IFN- ; IL-13; IL-4; MATN4 – cg19004594; MT-RNR1; MT-TF; NOS3; NOTCH4 – cg06849931; NPAS2; OGG1; PER2; PER3; PTPRN2; RUNX3; SOD2; SYK; TET1; TLR4; TMEM125; VPS4A	Сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания
	IL-6; LINE-1	Сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, воспалительные процессы
	p16 _{INK4A}	Сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, дегенеративные расстройства
	DARK; TP53	Сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, злокачественные новообразования
	(MOF) MYST (Moc-Ybf2/Sas3-SAS2-Tip60); 3OST2; CDH13; CDK6; CDO1; CHFR; chr8_28846; chr9_29897; chrX_31594; DCLK1; EGFR; ELMO3; EZH2; Galactocerebrosi-DASE; H3K27me3; H3K36; HDCA – cg200745; HOPX; HOX7; HOXA9; KDM2A; KRAS; let-7; let-7b-5p; MGMT; miR-487b; miR-1; miR-126; miR-1290; miR-129-2; miR-135b; miR-139; miR-142-3p; miR-149-5p; miR-15; miR-1-5p; miR-17-92; miR-182; miR-192-5p/215; miR-193a; miR-200b; miR-203; miR-205; miR-21; miR-212; miR-21-5p; miR-218; miR-221/222; miR-26a; miR-26b; miR-29; miR-29b; miR-373; miR-375; miR-486; miR-503; miR-512; miR-542-3p; miR-9-3; NANOS1; p15; p16; p53; PDE2A; PRDM14; PRSS3; RAR- ; RAR- 2; RASSF1A; SOX17; TAC1; TMEFF2; ZFP42	Злокачественные новообразования
	AHRR – cg05575921	Рак легкого
	miR-155	Хроническое воспалительное заболевание легких, злокачественные новообразования
	CD40L; ICAM-1; TLR-2; TLR-2 – cg16547110, cg06405222; TNF- ; TNF- – cg21370522	Воспалительные процессы.
	ACE; APEX; EDN1; F3; miR-106a; miR-106b; miR-17; miR-18a; miR-20a; miR-20b; miR-590-3p; miR-93; PARP1; SERPINE1	Другие патологические состояния
PM ₁₀	C7orf55 – cg22920873	Инвазивный рак молочной железы, протоковая карцинома, ускорение биологического старения
	LINE-1, Alu	Сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования
PM (общие)	MATN4 – cg19004594	Заболевания поджелудочной железы и кожи
	ARPP21 – cg24102420	Заболевания центральной нервной системы, невротизм, тяжелое течение гриппа, астма в детском возрасте
	CFTR – cg12124767	Заболевания желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, толстой кишки, малой слюнной железы, заболевания легких, муковисцидоз, пищевод Барретта, рак пищевода, ишемическая болезнь сердца
	CXCL12	Увеличение пула гемопоэтических стволовых клеток

метиляции ДНК, предсказанием будущего риска или, скорее, отражением пластичности ДНК в ответ на воздействие окружающей среды, то есть формой адаптации. Комплексный и последовательный подход

к изменениям метилирования ДНК, связанный с воздействием РМ, может способствовать обоснованию кампаний вмешательств, направленных на снижение рисков для здоровья.

Авторство

Титова А. Г. подготовила первый вариант статьи, окончательно утвердила присланную в редакцию рукопись; Заняткин И. А., Волкова А. Г., Нечаев Д. Н. и Трусов Г. А. внесли существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию данных.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Титова Анастасия Германовна — ORCID 0000-0003-1822-9842; SPIN 1648-2007

Заняткин Иван Андреевич — ORCID 0000-0002-5010-4612; SPIN 5979-8614

Волкова Анастасия Геннадьевна — ORCID 0000-0003-2853-9529; SPIN 4678-5306

Нечаев Денис Николаевич — ORCID 0000-0003-0071-4866; SPIN 5361-3300

Трусов Георгий Александрович — ORCID 0000-0002-8922-6342; SPIN 5372-7607

References

1. Abbas I., Verdin A., Escande F., Saint-Georges F., Cazier F., Mulliez P., Garçon G. In vitro short-term exposure to air pollution PM2.5-0.3 induced cell cycle alterations and genetic instability in a human lung cell coculture model. *Environmental Research*. 2016, 147, pp. 146-158. DOI: 10.1016/j.envres.2016.01.041
2. Agodi A., Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., Canto C., Marchese A. E., & Vinciguerra M. Low fruit consumption and folate deficiency are associated with LINE-1 hypomethylation in women of a cancer-free population. *Genes & Nutrition*. 2015, 10 (5). DOI: 10.1007/s12263-015-0480-4
3. Barchitta M., Maugeri A., Quattrocchi A., Barone G., Mazzoleni P., Catalfo A., Agodi A. Mediterranean Diet and Particulate Matter Exposure Are Associated With LINE-1 Methylation: Results From a Cross-Sectional Study in Women. *Frontiers in Genetics*. 2018, 9. DOI: 10.3389/fgene.2018.00514
4. Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., Barone G., Mazzoleni P., Catalfo A., Agodi A. Integrated approach of nutritional and molecular epidemiology, mineralogical and chemical pollutant characterisation: the protocol of a cross-sectional study in women. *BMJ Open*. 2017, 7 (4), e014756. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014756
5. Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., Vinciguerra M., & Agodi A. LINE-1 Hypomethylation in Blood and Tissue Samples as an Epigenetic Marker for Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS One*. 2014, 9 (10), e109478. DOI: 10.1371/journal.pone.0109478
6. Baylin S. B., & Jones P. A. A decade of exploring the cancer epigenome - biological and translational implications. *Nature Reviews Cancer*. 2011, 11 (10), pp. 726-734. DOI: 10.1038/nrc3130
7. Bhargava A., Bunkar N., Aglawe A., Pandey K. C., Tiwari R., Chaudhury K., Goryacheva I. Y., Mishra P. K. Epigenetic Biomarkers for Risk Assessment of Particulate Matter Associated Lung Cancer. *Current Cancer Drug Targets*. 2018, 19 (10), pp. 1127-1147. DOI: 10.2174/1389450118666170911114342
8. Bhargava A., Shukla A., Bunkar N., Shandilya R., Lodhi L., Kumari R., Mishra P. K. Exposure to ultrafine particulate matter induces NF- κ B mediated epigenetic modifications. *Environmental Pollution*. 2019. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.05.065
9. Bhargava A., Tamrakar S., Aglawe A., Lad H., Srivastava R. K., Mishra D. K., Mishra P. K. Ultrafine

particulate matter impairs mitochondrial redox homeostasis and activates phosphatidylinositol 3-kinase mediated DNA damage responses in lymphocytes. *Environmental Pollution*. 2018, 234, pp. 406-419. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.11.093

10. Bojesen S. E., Timpson N., Relton C., Davey Smith G., & Nordestgaard B. G. AHRH (cg05575921) hypomethylation marks smoking behaviour, morbidity and mortality. *Thorax*. 2017, 72 (7), pp. 646-653. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208789

11. Brook R. D., et al. Hemodynamic, autonomic, and vascular effects of exposure to coarse particulate matter air pollution from a rural location. *Environ Health Perspect*. 2014, 122 (6), pp. 624-630. DOI: 10.1289/ehp.13065954

12. Cantone L., Nordio F., Hou L., Apostoli P., Bonzini M., Tarantini L., Baccarelli A. Inhalable Metal-Rich Air Particles and Histone H3K4 Dimethylation and H3K9 Acetylation in a Cross-sectional Study of Steel Workers. *Environmental Health Perspectives*. 2011, 119 (7), pp. 964-969. DOI: 10.1289/ehp.1002955

13. Cao Q., Rui G. & Liang Y. Study on PM2.5 pollution and the mortality due to lung cancer in China based on geographic weighted regression model. *BMC Public Health*. 2018, 18, 925. DOI: 10.1186/s12889-018-5844-4

14. Ceccaroli C., Pulliero A., Geretto M., & Izzotti A. Molecular Fingerprints of Environmental Carcinogens in Human Cancer. *Journal of Environmental Science and Health*. 2015, pt. C, 33 (2), pp. 188-228. DOI: 10.1080/10590501.2015.1030491

15. Chen R., Meng X., Zhao A., Wang C., Yang C., Li H. Kan H. DNA hypomethylation and its mediation in the effects of fine particulate air pollution on cardiovascular biomarkers: A randomized crossover trial. *Environment International*. 2016, 94, pp. 614-619. DOI: 10.1016/j.envint.2016.06.026

16. Croker B. A., Kiu H., & Nicholson S. E. SOCS regulation of the JAK/STAT signalling pathway. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2018, 19 (4), pp. 414-422. DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.07.010

17. Dhingra R., Nwanji-Enwerem J. C., Samet M., & Ward-Caviness C. K. DNA Methylation Age - Environmental Influences, Health Impacts, and Its Role in Environmental Epidemiology. *Current Environmental Health Reports*. 2018. DOI: 10.1007/s40572-018-0203-2

18. Fajersztajn L., Veras M., Barrozo L. V., & Saldiva. Air pollution: a potentially modifiable risk factor for lung cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013, 13 (9), pp. 674-678. DOI: 10.1038/nrc3572

19. Ferrari L., Carugno M., & Bollati V. Particulate matter exposure shapes DNA methylation through the lifespan. *Clinical Epigenetics*. 2019, 11 (1). DOI: 10.1186/s13148-019-0726-x

20. Gondalia R., Baldassari A., Holliday K. M., Justice A. E., Méndez-Giráldez R., Stewart J. D., Whitsel E. A. Methylome-wide association study provides evidence of particulate matter air pollution-associated DNA methylation. *Environment International*. 2019, 104723. DOI: 10.1016/j.envint.2019.03.071

21. Landrigan P. J., et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*. 2018, 391 (10119), pp. 462-512. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0

22. Ming-Yue Li, Li-Zhong Liu, Wende Li, et al., Malcolm J. Underwood, Nirmal Kumar Gali, Zhi Ning and George G. Chen, Ambient fine particulate matter inhibits 15-lipoxygenases to promote lung carcinogenesis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019, 38, p. 359. DOI: 10.1186/s13046-019-1380-z

23. Niiranen T. J., & Vasan R. S. Epidemiology of cardiovascular disease: recent novel outlooks on risk factors and clinical approaches. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2016, 14 (7), pp. 855-869. DOI: 10.1080/14779072.2016.1176528
24. Panni T., Mehta A. J., Schwartz J. D., Baccarelli A. A., Just A. C., Wolf K., Peters A. Genome-Wide Analysis of DNA Methylation and Fine Particulate Matter Air Pollution in Three Study Populations: KORA F3, KORA F4, and the Normative Aging Study. *Environmental Health Perspectives*. 2016, 124 (7). DOI: 10.1289/ehp.1509966
25. Piao M. J., Ahn M. J., Kang K. A., Ryu Y. S., Hyun Y. J., Shilnikova K., Hyun J. W. Particulate matter 2.5 damages skin cells by inducing oxidative stress, subcellular organelle dysfunction, and apoptosis. *Archives of Toxicology*. 2018, 92 (6), pp. 2077-2091. DOI: 10.1007/s00204-018-2197-9
26. Ramesar R. S. Epigenetics - an introductory overview. *South African Medical Journal*. 2019, 109 (6), p. 371. DOI: 10.7196/samj.2019.v109i6.14068
27. Ryu Y. S., Kang K. A., Piao M. J., Ahn M. J., Yi J. M., Bossis G., Hyun J. W. Particulate matter-induced senescence of skin keratinocytes involves oxidative stress-dependent epigenetic modifications. *Experimental & Molecular Medicine*. 2019, 51 (9). DOI: 10.1038/s12276-019-0305-4
28. Saenen N. D., et al. Children's urinary environmental carbon load. A novel marker reflecting residential ambient air pollution exposure? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017, 196 (7), pp. 873-881. DOI: 10.1164/rccm.201704-0797OC5
29. Saffari A., Silver M. J., Zavattari P., Moi L., Columbano A., Meaburn E. L., & Dudbridge F. Estimation of a significance threshold for epigenome-wide association studies. *Genetic Epidemiology*. 2017, 42 (1), pp. 20-33. DOI: 10.1002/gepi.22086
30. Soberanes S., Gonzalez A., Urich D., Chiarella S. E., Radigan K. A. Osornio-Vargas A., Budinger G. R. S. Particulate matter Air Pollution induces hypermethylation of the p16 promoter Via a mitochondrial ROS-JNK-DNMT1 pathway. *Scientific Reports*. 2012, 2 (1). DOI: 10.1038/srep00275
31. Sun B., Shi Y., Yang X., Zhao T., Duan J., & Sun Z. DNA methylation: A critical epigenetic mechanism underlying the detrimental effects of airborne particulate matter. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2018, 161, pp. 173-183. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.05.083
32. Tantoh D. M., Lee K.-J., Nfor O. N., Liaw Y.-C., Lin C., Chu H.-W., Liaw Y.-P. Methylation at cg05575921 of a smoking-related gene (AHRR) in non-smoking Taiwanese adults residing in areas with different PM2.5 concentrations. *Clinical Epigenetics*. 2019, 11 (1). DOI: 10.1186/s13148-019-0662-9
33. Tarantini L., Bonzini M., Tripodi A., et al. Blood hypomethylation of inflammatory genes mediates the effects of metal-rich airborne pollutants on blood coagulation. *Occupational and Environmental Medicine*. 2013. DOI: 10.1136/oemed-2012-101079
34. Thomas A Werfel, David L Elion, Bushra Rahman, Donna J Hicks, Violeta Sanchez, Paula I Gonzalez-Ericsson, Melissa J Nixon, Jamaal L James, Justin M Balko, Peggy Scherle, Holly K. Koblish and Rebecca S. Cook Treatment-induced tumor cell apoptosis and secondary necrosis drive tumor progression in the residual tumor microenvironment through MerTK and IDO-1. *Cancer Research*. 2018. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1106
35. Wang C., Chen R., Shi M., Cai J., Shi J., Yang C., Weinberg C. R. Possible Mediation by Methylation in Acute Inflammation Following Personal Exposure to Fine Particulate Air Pollution. *American Journal of Epidemiology*. 2017, 187 (3), pp. 484-493. DOI: 10.1093/aje/kwx277
36. Wang C., O'Brien K. M., Xu Z., Sandler D. P., Taylor J. A., & Weinberg C. R. Long-term ambient fine particulate matter and DNA methylation in inflammation pathways: results from the Sister Study. *Epigenetics*. 2019, 1-12. DOI: 10.1080/15592294.2019.1699894
37. White A. J., Kresovich J. K., Keller J. P., Xu Z., Kaufman J. D., Weinberg C. R., Sandler D. P. Air pollution, particulate matter composition and methylation-based biologic age. *Environment International*. 2019, 132, p. 105071. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105071
38. Xiao T., Ling M., Xu H., Luo F., Xue J., Chen C., Liu Q. NF- κ B-regulation of miR-155, via SOCS1/STAT3, is involved in the PM2.5-accelerated cell cycle and proliferation of human bronchial epithelial cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2019, 377, p. 114616. DOI: 10.1016/j.taap.2019.114616

Контактная информация:

Титова Анастасия Германовна — аналитик отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства
Адрес: 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1
E-mail: Titova@cspmrz.ru

СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНЕРГООБМЕНА У ЧЕЛОВЕКА В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ

© 2021 г. ¹А. В. Грибанов, ²Н. Ю. Аникина, ¹О. Н. Котцова, ²Т. В. Вилова

¹ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова», г. Архангельск;

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск

Введение: режим естественного освещения является одним из значимых экологических факторов, оказывающих влияние на функциональное состояние организма жителей арктических широт.

Цель: изучить сезонные особенности церебрального энергообмена у городских жителей Арктической зоны Российской Федерации.

Методы: Посредством обсервационного проспективного исследования изучали церебральный энергетический обмен у 49 жителей г. Архангельска в возрасте 30–34 лет с помощью пятиканального аппаратно-программного диагностического комплекса «Нейро-КМ» по данным распределения уровня постоянного потенциала (УПП) в различные сезоны года: в октябре, декабре, марте и июне. Анализировались показатели УПП путем картирования монополярных значений постоянного потенциала и расчета их градиентов. Значимых половых различий между показателями не было, что позволило объединить их в единую группу. Проверку статистических гипотез осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони для контроля альфа-ошибки.

Результаты: Наиболее оптимальное распределение УПП у жителей северных широт выявлено в осенний период. В зимний период повышаются суммарные показатели УПП, при этом значимо увеличивается активность височных областей коры головного мозга, нарушающих нормальность распределения УПП. Весной и летом снижается интенсивность церебрального энергообмена в целом по коре головного мозга. В то же время во фронтальных и затылочных структурах коры головного мозга УПП увеличивается, а минимальные его значения регистрируются в височных областях.

Выводы: Выявлена выраженная сезонность нейроэнергетического метаболизма у городских жителей г. Архангельска, которая наиболее вероятно связана с изменениями естественной освещенности. Наиболее негативные сдвиги выявлены в весенне-летний период. Для генерализации результатов и лучшего понимания механизмов, объясняющих сезонную динамику церебрального обмена, необходимы исследования в других регионах Арктики с включением более широкого спектра возрастных групп.

Ключевые слова: Арктика, фотопериодизм, головной мозг, уровень постоянного потенциала, церебральные энергообменные процессы

SEASONAL VARIATIONS IN CEREBRAL ENERGY EXCHANGE IN URBAN ARCTIC RESIDENTS

¹A. V. Griбанov, ²N. Yu. Anikina, ¹O. N. Kottsova, ²T. V. Vilova

¹M. V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University, Arkhangelsk; ²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Background: Daylight is an important ecological factor influencing human physiology particularly in high latitudes.

Aims: To seasonal variations in cerebral energy exchange among young healthy adults living in an urban Arctic setting.

Methods: A cohort of 49 healthy volunteers aged 30–34 years permanently living in Arkhangelsk was followed over a year. All measurements were taken in autumn (October), winter (December), spring (March), and summer (June). Cerebral energy exchange was studied using the 5-channel diagnostic complex “Neuro-KM”. The analysis of DC potential indicators was carried out by mapping monopolar values of constant potential and calculating their gradients. No gender differences were found; therefore all calculations were performed in the full sample. Differences in the average values of the measurements across the seasons were analyzed using Mann-Whitney tests with Bonferroni correction to control Type I error.

Results: The most optimal distribution of DC potentials in the studied individuals was observed in October. Significant decrease in the intensity of cerebral energy exchange in the cerebral cortex was registered in March and June. At the same time, we registered an increase in DP potentials in the frontal and occipital structures of the cerebral cortex, but a decrease in DC potential in the temporal areas in the period in the same period.

Conclusions: We observed significant seasonal variations in neuroenergy metabolism among young healthy volunteers in Arkhangelsk which is highly likely linked to changes in the number daylight hours. The least favorable changes in DC potential were registered in spring and summer months. For better understandings seasonal variations and their mechanisms larger studied including other age-groups are warranted in different Arctic settings.

Key words: Arctic, photoperiodism, brain, DC-potentials, energy exchange processes

Библиографическая ссылка:

Грибанов А. В., Аникина Н. Ю., Котцова О. Н., Вилова Т. В. Сезонная динамика церебрального энергообмена у человека в Арктической зоне // Экология человека. 2021. № 5. С. 13–19.

For citing:

Griбанov A. V., Anikina N. Yu., Kottsova O. N., Vilova T. V. Seasonal Variations in Cerebral Energy Exchange in Urban Arctic Residents. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 5, pp. 13–19.

Введение

Среди климатогеографических факторов высоких широт, оказывающих негативное влияние на организм человека [4, 5, 19], особое значение имеет световой режим, важнейшей характеристикой которого является фотопериодизм, различный в течение года и на разных широтах [1, 14, 15, 17].

Так, на широте Архангельска, который вполне правомерно отнесен к Арктической зоне, наибольшая продолжительность солнечного сияния отмечается в июле (334 часа), наименьшая — в декабре (1 час). «Биологическая полярная ночь» длится более 5 месяцев в году [2, 11].

Фотопериодические реакции как способность организма реагировать на суточный ритм имеют большое приспособительное значение [7, 18]. Ритм дня и ночи выступает как сигнал предстоящих климатических изменений и оказывает влияние на те физиологические, морфологические и поведенческие особенности организма, которые являются сезонными приспособлениями [8–10]. Выраженная сезонная асимметрия естественной освещенности на Севере проявляется в зимние и летние месяцы и может способствовать десинхронизации биологических ритмов у человека [3, 13, 16].

Адаптивные реакции в условиях измененного светового режима вызывают более напряженное функционирование различных структур головного мозга, изменяя его энергетическое состояние [6, 20]. Однако, несмотря на значимость показателей церебрального энергообмена для оценки динамики функционального состояния центральной нервной системы и процессов адаптации, до сих пор нет данных об их изменениях в различные сезоны года. Всё это и предопределило проведение данной работы, цель которой — выявить сезонную динамику церебрального энергообмена у жителей Арктической зоны Российской Федерации.

Методы

Основу настоящей работы составили исследования церебральных энергетических процессов у молодых людей трудоспособного возраста (30–34 года), родившихся и проживающих на территории арктического региона (мужчин 24 человека, женщин — 25). У всех участников было получено письменное информированное согласие в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Исследование одобрено этическим комитетом института медико-биологических исследований ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова», протокол № 1 от 14.01.2019 г.

Исследование энергетического состояния головного мозга проводилось на пятиканальном аппаратно-программном диагностическом комплексе «Нейро-КМ» («АСТЕК», Россия) в осенний (октябрь), зимний (декабрь), весенний (март) и летний (июнь) сезоны года. Потенциалы регистрировались с помощью хлор-серебряных электродов «ЭВЛ-1-М4» (референтный) и ЕЕ-G2 (активный) монополярно по пяти отведениям.

Активные электроды располагались по сагиттальной линии в лобной, центральной и затылочной областях (Fz, Cz, Oz), а также по парасагиттальной линии в правом и левом височных отделах (Td, Ts), по международной схеме 10–20. Референтный электрод накладывался на запястье левой руки. При регистрации и анализе выделяли четыре типа характеристик распределения уровня постоянного потенциала (УПП), отражающие разные аспекты энергетических процессов головного мозга: монополярные значения УПП, локальные значения УПП и усредненный УПП.

Анализ распределения УПП проводился путем картирования значений постоянного потенциала и расчета межэлектродной разности. Полученные характеристики распределения УПП сравнивали со среднестатистическими нормативными значениями, встроенными в программное обеспечение комплекса.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета программ SPSS Statistics 20. В связи с тем, что различия между показателями у лиц мужского и женского пола в осенний период были статистически не значимыми, мы анализировали распределение УПП головного мозга у испытуемых, не выделяя половые группы отдельно.

Вычислялась одномерная описательная статистика для каждого из показателей, проводилась оценка распределений признаков на нормальность. В данном случае распределения не соответствовали критериям нормальности, поэтому результаты непараметрических методов обработки данных представлялись в виде медианы (Me), а также первого и третьего квартилей (Q1; Q3). Для сравнения групп применялся непараметрический критерий Манна — Уитни. Вследствие множественных сравнений была проведена корректировка критического уровня значимости с помощью поправки Бонферрони: $\alpha_{\text{корректир.}} = \alpha / m$, где $\alpha = 0,05$, m — число сравнений. В данном исследовании $m = 5$. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,01$.

Результаты

Анализ полученных данных выявил следующие особенности сезонной динамики изменения УПП у молодых людей, постоянно проживающих в условиях арктического региона. Наиболее благоприятным сезоном с позиции церебральных энергообменных процессов для северян был выявлен осенний период, вследствие этого было принято решение все значения анализировать в сравнении с осенними (таблица).

Монополярные значения УПП в лобном отведении (Fz) на протяжении всего года с осени до лета сохраняют тенденцию к росту (рис. 1). При этом сдвиг УПП от сезона к сезону происходит с плавным нарастанием. Максимальный рост значений наблюдается в период увеличения интенсивности естественного освещения при переходе от весны к лету.

Наименьшим сезонным изменениям подвержены значения УПП в центральном и затылочном отведениях. Так, наибольший рост уровня потенциала в

центрального отведения (Cz) регистрируется при увеличении темного времени суток в процессе перехода от осени к зиме. С приходом весны значения УПП

в данном отведении не претерпевают значительных изменений. Далее при нарастании светлого времени суток значения потенциала в центральной области

Монопольные, усредненное и локальные значения распределения уровня постоянного потенциала в различные сезоны у жителей Арктической зоны, Me (Q1; Q3), mV

Ответвление		Осень	Зима	Весна		Лето	
Fz		7,3 (1,5; 18,6)	10,5 (4,6; 20,8)	14,7 (7,8; 23,0)		19,6 (13,9; 25,3)	
p1	p2		0,363	0,071	0,015	0,081	p<0,001
Cz		15,2 (3,5; 22,5)	20,0 (9,3; 27,6)	19,6 (9,4; 31,3)		15,6 (8,1; 28,6)	
p1	p2		0,056	0,285	0,039	0,276	0,238
Oz		11,0 (6,5; 17,0)	13,6 (5,0; 20,0)	16,0 (11,1; 26,5)		14,0 (0,2; 23,0)	
p1	p2		0,541	0,017	0,013	0,015	0,980
Td		5,6 (2,3; 11,3)	13,9 (5,5; 23,2)	4,5 (−9,5; 13,3)		−5,0 (−25,6; 9,8)	
p1	p2		0,007	0,006	0,134	0,056	p<0,001
Ts		4,8 (−2,5; 11,9)	10,9 (3,1; 19,9)	4,7 (−12,3; 16,1)		−7,3 (−26,3; 9,7)	
p1	p2		0,002	0,029	0,524	0,009	0,001
Xcp		7,8 (5,7; 14,4)	14,2 (7,7; 21,3)	11,4 (3,6; 20,2)		4,1 (−4,3; 17,5)	
p1	p2		0,012	0,395	0,342	0,058	0,178
Fz-Xcp		−0,9 (−5,7; 4,8)	−2,4 (−6,3; 2,4)	4,8 (1,0; 8,1)		14,5 (3,5; 21,9)	
p1	p2		0,483	p<0,001	0,017	p<0,001	p<0,001
Cz-Xcp		6,5 (−1,8; 11,6)	4,3 (0,2; 9,3)	9,3 (0,5; 15,9)		10,6 (7,4; 16,8)	
p1	p2		0,777	0,027	0,035	0,247	p<0,001
Oz-Xcp		1,5 (−2,2; 7,6)	−1,2 (−4,6; 2,5)	4,4 (1,6; 14,4)		4,8 (0,1; 10,4)	
p1	p2		0,003	p<0,001	0,010	0,289	0,068
Td-Xcp		−2,3 (−7,1; 1,6)	0,1 (−4,8; 3,4)	−6,4 (−19,2; −2,3)		−11,6 (−22,1; −6,3)	
p1	p2		0,140	p<0,001	0,001	0,235	p<0,001
Ts-Xp		−5,8 (−9,2; 1,2)	−2,5 (−6,2; 1,8)	−9,9 (−17,2; 0,1)		−15,6 (−21,4; −8,0)	
p1	p2		0,088	0,001	0,015	0,008	p<0,001

Примечания: p1 – статистически значимое отличие между показателями в смежных сезонах; p2 – статистически значимое отличие показателей в сравнении с осенними; различия считались статистически значимыми с учетом поправки Бонферрони при уровне $p < 0,01$.

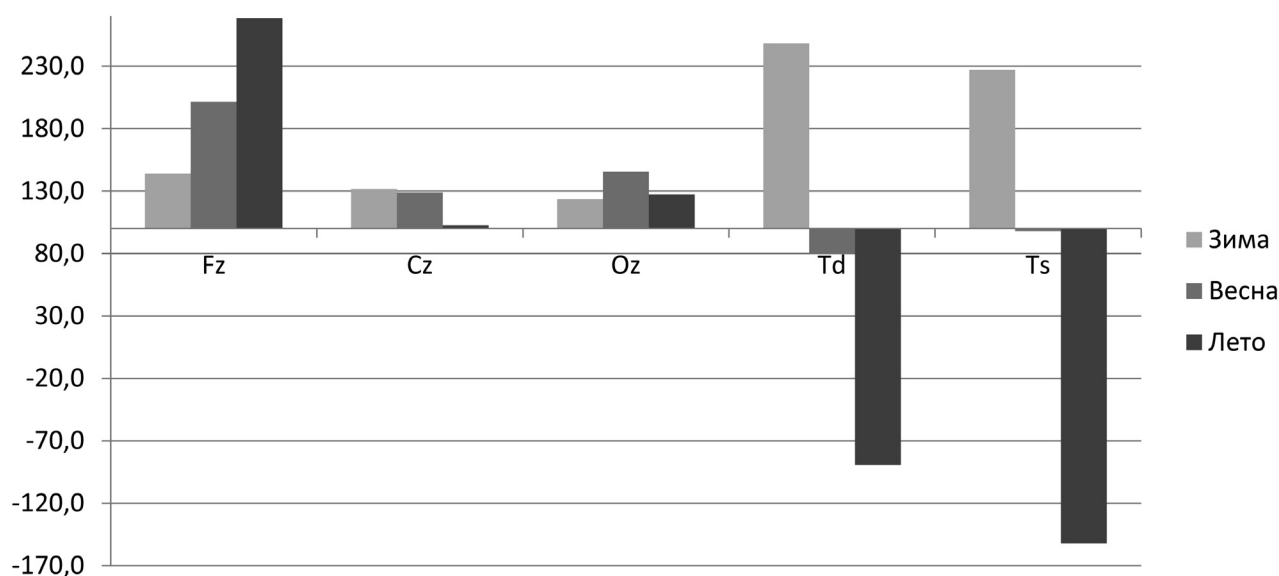


Рис. 1. Значения уровня постоянного потенциала относительно осеннего периода (%) по монопольным отведениям в различные сезоны года (за 100 % приняты значения осенних показателей)

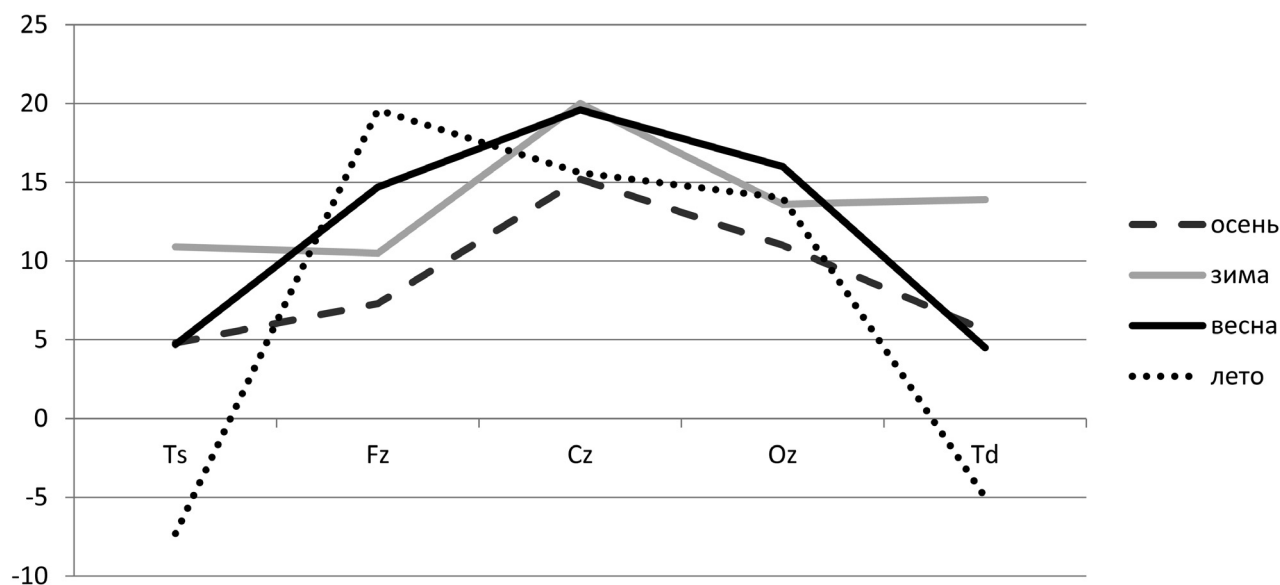


Рис. 2. Профиль распределения уровня постоянного потенциала по монополярным отведениям (мВ) у жителей Арктической зоны в различные сезоны года

снижаются, достигая летом уровня осеннего периода. Таким образом, можно выделить два этапа изменения УПП в центральном отведении: минимальные значения в летне-осенний период и максимальные значения в период зима — весна.

Иная динамика изменений УПП выявлена в затылочном отведении. Осенью отмечается наименьшее значение УПП в данном отведении (Oz). С приходом «биологической полярной ночи» регистрируется его рост на 24 %. Наибольшего значения в данном отведении УПП достигает в весенний период, при этом при переходе от зимы к весне сдвиг УПП снова составляет 23 %. С приходом «биологического полярного дня» летом фиксируется снижение значений потенциала примерно на 23 %. Снижение на аналогичное значение наблюдается и при переходе от лета к осени. Таким образом, характер сдвигов УПП в затылочном отведении равнозначный, при этом прослеживается годичная цикличность изменений.

Особого внимания заслуживает сезонная динамика изменений УПП в височных отделах. И для правого, и для левого височного отведений она идентична. Значения потенциала в периоды межсезонья примерно равны. Весной уровень потенциала немного ниже осенних значений. Наибольшие показатели УПП отмечаются в период минимальной интенсивности естественной освещенности. Сдвиг потенциала в височных отведениях в сравнении с осенью составляет более 120 %. Наибольший рост УПП в зимний период регистрируется в правом височном отведении. С наступлением «биологического полярного дня» происходит резкое снижение уровня потенциала в височных областях — значения УПП уходят в отрицательную область. Наиболее энергодефицитным в летний период является левое височное отведение. Таким образом, изменения УПП в височных областях можно охарактеризовать «энергетическим

маятником», имеющим амплитудные значения при наибольшей и наименьшей интенсивности естественного освещения.

Анализ локальных показателей выявил следующие особенности распределения энергообменных процессов по коре головного мозга. В осенний период положительными значениями обладают центральный и затылочный локальные градиенты (Cz-X, Oz-X). В период «биологической полярной ночи» затылочный локальный показатель становится отрицательным, при этом происходит рост правого височного локального градиента, указывающего на активное включение центров правого полушария. При нарастании интенсивности естественного освещения локальные показатели лобного, центрального и затылочного отведений имеют тенденцию к росту при одновременном снижении локальных градиентов височных отведений.

Одним из показателей нормальности энергообменных процессов является соблюдение принципа «куполообразности» распределения УПП [12] — плавное снижение значений уровня потенциала от центра к периферии (рис. 2).

Согласно данным рисунка, принцип «куполообразности» соблюдается для значений УПП, зарегистрированных в осенний и весенний периоды, что указывает на нормальность распределения энергообменных процессов головного мозга у жителей арктического региона в эти сезоны года.

В зимний период увеличивается УПП в височных областях, в летний происходит резкое падение показателей Td, Ts. Данные изменения УПП в височных областях приводят к нарушению принципа «куполообразности».

Обсуждение результатов

При анализе монополярных, усредненного и локальных значений распределения УПП выявлены

значительные перестройки энергообменных процессов при смене интенсивности естественной освещенности.

Так, наиболее сбалансированный церебральный энергообмен у жителей арктического региона отмечается в осенний период. Распределение энергозатрат по коре головного мозга в данный сезон года максимально соответствует параметрам нормы. Локальный показатель фронтальной области составляет меньше одного милливольт, что говорит о приближении УПП лобного отдела к среднему значению в целом по коре головного мозга. Суммарные показатели, по которым судят об интенсивности энергообменных процессов, в этот период практически равны нормативным значениям (рис. 3), что указывает на оптимизацию энергетического обмена головного мозга у жителей региона в осенний период. В сравнении с остальными сезонами осенью отмечается снижение энергозатрат в целом по коре головного мозга, что указывает на экономизацию церебрального энергометаболизма в данный сезон года.

Зимой при низкой естественной освещенности увеличиваются значения УПП по четырем основным отведениям (Fz, Cz, Td, Ts) в сравнении с осенним периодом. Наименьший сдвиг уровня потенциала регистрируется в затылочном отведении (Oz), что указывает на сниженную активность затылочной доли в осенне-зимний период. Наибольшим изменениям в период минимального светлого времени суток подвержен уровень потенциала в височных отведениях. При этом отмечается наибольший рост активности энергообменных процессов правого височного отдела, что указывает на превалирование активности центров правого полушария у жителей арктического региона при снижении интенсивности естественного освещения.

С приходом весны у северян регистрируется активация энергообмена лобного (Fz) и затылочного (Oz) отделов. В височных областях при увеличении естественной освещенности регистрируется значительное падение уровня потенциала, которое в дальнейшем продолжается и в летний период. При интенсивном нарастании светлого времени суток наибольшее

падение уровня потенциала регистрируется снова в правом височном отведении, что приводит к смене доминирующего полушария. В весенний период у жителей региона отмечается активное межполушарное взаимодействие с небольшим превалированием левого полушария.

При максимуме интенсивности освещенности суммарный показатель УПП по коре головного мозга имеет наименьшее значение. Это связано с резким падением уровня потенциала в височных областях. Энергообменные процессы фронтальных структур в период с осени до лета, напротив, увеличивают свою интенсивность, что приводит к нарушению принципа «куполообразности» распределения УПП. Локальный показатель УПП лобного отведения в весенне-летний период имеет максимальное значение среди пяти возможных, что указывает на значительную активацию энергообменных процессов фронтальной области коры головного мозга при нарастании естественной освещенности.

Известно, что нижневисочная и фронтальная области относятся к числу наиболее молодых корковых образований. По данным экспериментальных исследований, нижневисочные области являются одними из основных зон мозга, наиболее тесно взаимодействующих с лобными отделами [7]. С их участием формируются так называемые гибкие звенья рабочих мозговых систем, участвующие в компенсаторно-приспособительных реакциях. При снижении интенсивности естественного освещения активируются энергообменные процессы височных областей с одновременным снижением энергозатрат в лобных отделах. При увеличении естественной освещенности происходит резкое падение энергометаболизма в височных областях с одновременным его увеличением во фронтальных. Вероятно, за формирование процессов адаптации в течение годового цикла у жителей арктических территорий отвечают лобные и нижневисочные доли коры головного мозга, что приводит к сезонному перераспределению энергообмена между данными областями.

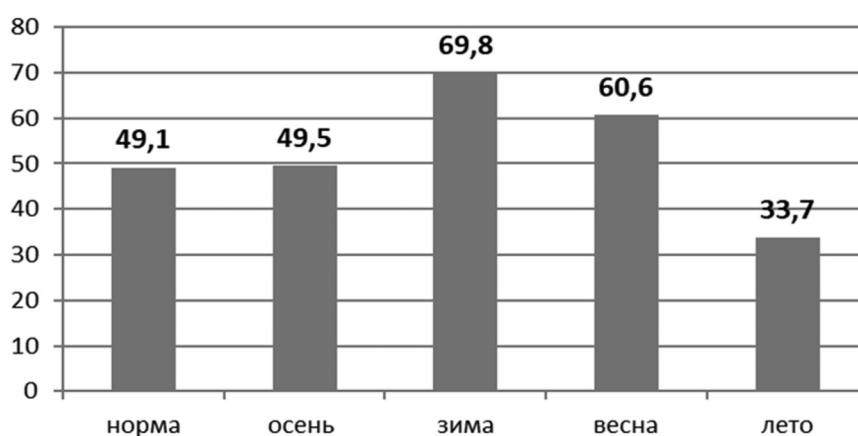


Рис. 3. Суммарные значения уровня постоянного потенциала по монополярным отведениям (mV) в различные сезоны у жителей Арктической зоны

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют прежде всего о наличии тесной связи между сменой фотопериодов и состоянием энергообменных процессов головного мозга у жителей Арктической зоны. Маятникообразное изменение энергообмена в височных областях в контрастные сезоны года и нарастание энергообмена во фронтальной области при увеличении естественного освещения закономерны, так как вся медиобазальная кора височной и лобной областей имеет теснейшую связь с аппаратами промежуточного мозга и ретикулярной формацией. Промежуточный мозг, в свою очередь, участвует в организации сенсорных процессов (в том числе и фотопериодических реакций), двигательной функции, деятельности вегетативной нервной системы. Таким образом, изменение нейроэнергетического обмена лобной и височной областей коры больших полушарий головного мозга является важным аппаратом сезонных адаптационных реакций у человека в климатических условиях северных широт.

Авторство

Грибанову А. В. принадлежит идея статьи, он внес существенный вклад в получение, анализ и интерпретацию данных, подготовил окончательный вариант статьи; Аникина Н. Ю. и Котцова О. Н. внесли существенный вклад в проведение исследования, участвовали в анализе и интерпретации данных, подготовке статьи; Вилова Т. В. приняла участие в анализе полученных результатов исследования, редактировании текста и формулировании выводов.

Грибанов Анатолий Владимирович — ORCID 0000-0002-4714-6408; SPIN2788-8167

Аникина Наталья Юрьевна — ORCID 0000-0002-8115-0291; SPIN 1168-4705

Котцова Ольга Николаевна — ORCID 0000-0002-7004-6368; SPIN 1213-1050

Вилова Татьяна Владимировна — ORCID 0000-0002-8481-6511; SPIN 1701-8565

Список литературы / References

1. Агаджанян Н. А. Воздействие внешних факторов на формирование адаптационных реакций организма человека // Новые технологии. 2010. № 2. С. 142–144.
2. Агаджанян Н. А. The impact of external factors on the formation of adaptive reactions of the human body. *Novye tekhnologii* [New Technologies]. 2010, 2, pp. 142–144. [In Russian]
3. Грибанов А. В., Гудков А. Б., Попова О. Н., Крайнова И. Н. Кровообращение и дыхание у школьников в циркулярных условиях. Архангельск: САФУ, 2016. 270 с.
4. Griбанov A. V., Gudkov A. B., Popova O. N., Krainova I. N. *Krovoobrashchenie i dykhanie u shkol'nikov v tsirkumpolyarnykh usloviyakh* [Blood circulation and respiration in schoolchildren in circumpolar conditions]. Arkhangelsk, 2016, 270 p.
5. Грибанов А. В. Фотопериодизм и изменения биоэлектрической активности головного мозга у школьников в Арктической зоне // Физиология человека. 2016. Т. 42, № 2. С. 16–26. doi: 10.1134/S0362119716020067
6. Griбанov A. V. Photoperiodism and changes in the

bioelectrical activity of the brain in schoolchildren in the Arctic zone. *Fiziologiya cheloveka*. 2016, 42 (2), pp. 16–26. doi: 10.1134/S0362119716020067

4. Гудков А. Б., Щербина Ф. А., Чупакова Л. В., Попова О. Н., Федотов Д. М. Сезонная функциональная организация системы внешнего дыхания у детей старшего школьного возраста, жителей Арктического региона // Якутский медицинский журнал. 2019. № 2 (66). С. 79–82. doi: 10.25789/YMJ.2019.66.24

Gudkov A. B., Shcherbina F. A., Chupakova L. V., Popova O. N., Fedotov D. M. Seasonal functional organization of the external respiration system in children of senior school age, residents of the Arctic region. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal* [Yakut medical journal]. 2019, 2 (66), pp. 79–82. doi: 10.25789/YMJ.2019.66.24. [In Russian]

5. Гудков А. Б., Теддер Ю. Р. Характер метаболических изменений у рабочих при экспедиционно-вахтовом режиме труда в Заполярье // Физиология человека. 1999. Т. 25, № 3. С. 370–373.

Gudkov A. B., Tedder Yu. R. Metabolic changes in workers under conditions of expedition shift schedule beyond polar circle. *Fiziologiya cheloveka*. 1999, 25 (3), pp. 370–373. [In Russian]

6. Гришин О. В. Механизмы адаптивного снижения энергообмена // Материалы докладов IV съезда физиологов Сибири и Дальнего Востока. Новосибирск, 2002. С. 64.

Grishin O. V. Mechanisms of adaptive decrease in energy exchange. In: *Materials of reports of the IV Congress of physiologists of Siberia and the Far East*. Novosibirsk, 2002, 64 p. [In Russian]

7. Заморский И. И. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // Успехи физиологических наук. 2003. Т. 34, № 4. С. 37–53.

Zamorskij I. I. Functional organization of the photoperiodic system of the brain. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 2003, 34 (4), pp. 37–53. [In Russian]

8. Кочан Т. И. Годовой мониторинг влияния условий Севера на метаболизм и функционирование сердечно-сосудистой системы человека // Успехи физиологических наук. 2007. Т. 38, № 1. С. 55–65.

Kochan T. I. Annual monitoring of the influence of northern conditions on the metabolism and functioning of the human cardiovascular system. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 2007, 38 (1), pp. 55–65. [In Russian]

9. Кочан Т. И., Шадрин В. Д., Потолщина Н. Н. Комплексная оценка влияния условий Севера на обмен веществ, физиологическое и психоэмоциональное состояние человека // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 3. С. 106–113.

Kochan T. I., Shadrina V. D., Potolicina N. N. Comprehensive assessment of the influence of northern conditions on metabolism, physiological and psychoemotional state of man. *Fiziologiya cheloveka*. 2008, 34 (3), pp. 106–113. [In Russian]

10. Максимов А. Л., Голубев В. Н., Носов В. Н. Подходы к оценке региональной нормы реакции и адаптации физиологических систем организма у человека на Севере // Вестник ДВО РАН. 2007. № 6. С. 56–64.

Maksimov A. L., Golubev V. N., Nosov V. N. Approaches to the assessment of the regional reaction rate and adaptation of the physiological systems of the human body in the North. *Vestnik DVO RAN* [Vestnik of Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences]. 2007, 6, pp. 56–64. [In Russian]

11. Рожков В. П., Бекшаев С. С., Сороко С. И. Сезонные перестройки гемодинамики и биоэлектрической активности мозга у детей и подростков Европейского Се-

вера // Ульяновский медико-биологический журнал. 2012. № 3. С. 104–115.

Rozhkov V. P., Bekshaev S. S., Soroko S. I. Seasonal changes in hemodynamics and bioelectrical activity of the brain in children and adolescents of the European North. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal* [Ulyanovsk Medico-biological Journal]. 2012, 3, pp. 104-115. [In Russian]

12. Фокин В. Ф. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор, 2003. 288 с.

Fokin V. F. *Energeticheskaya fiziologiya mozga* [Energetic physiology of the brain]. Moscow, Antidor Publ., 2003, 288 p.

13. Хронобиология и хрономедицина / под ред. С. И. Рапопорта, В. А. Фролова, Л. Г. Хетагуровой. М.: МИА, 2012. 480 с.

Chronobiology and chronomedicine. Eds. C. I. Rapoport, V. A. Frolov, L. G. Hetagurova. Moscow, 2012, 480 p. [In Russian]

14. Щербина Ф. А., Щербина А. Ф., Щербина Ю. Ф. Дыхание человека в Арктике в сезоны световой аперииодичности: монография. Архангельск, 2018. 134 с.

Shcherbina F. A., Shcherbina A. F., Shcherbina Yu. F. *Dykhaniye cheloveka v Arktike v sezony svetovoy aperiodichnosti* [Human breathing in the Arctic during seasons of light aperiodicity]. Arkhangelsk, 2018, 134 p. [In Russian]

15. Arendt J. Biological Rhythms During Residence in Polar Regions. *Chronobiology International*. 2012, 29 (4), pp. 379-394. doi: 10.3109/07420528

16. Delahajj R., Gaillard A. W. K., Dam K. Hardiness and the response to stressful situations: Investigating mediating

processes. *Personality and Individual Differences*. 2010, 49 (5), pp. 386-390. doi: 10.1016/j.paid.2010.04.002

17. Foster R.G., Roenneberg T. Human responses to the geophysical daily, annual and lunar cycles. *Current Biology*. 2008, 18 (17), pp. 784-794.

18. Korf H. W. Signaling pathways to and from the hypophysial pars tuberalis, an important center for the control of seasonal rhythms. *General and Comparative Endocrinology*. 2018, 258, pp. 236-243. doi: 10.1016/j.ygcen.2017.05.011

19. Sawatzky A., Cunsolo A., Jones-Bitton A., Middleton J., Harper S.L. Responding to Climate and Environmental Change Impacts on Human Health via Integrated Surveillance in the Circumpolar North: A Systematic Realist Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018, 15 (12), p. 2706. doi: 10.3390/ijerph15122706

20. Voipio J., Tallgren P., Heinonen E. Milivolt-Scale DC Shifts in human Scalp EEG: Evidence for a Nonneuronal Generation. *Neurophysiology*. 2003, 89, pp. 1-13. doi: 10.1152/jn.00915.2002

Контактная информация:

Котцова Ольга Николаевна — аспирант кафедры биологии человека и биотехнических систем Высшей школы естественных наук и технологий ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова»

Адрес: 163000, г. Архангельск, Набережная Северной Двины, д. 17

E-mail: olgank29@mail.ru

УДК [616-053.3+314.422.22] (470)

DOI: 10.33396/1728-0869-2021-5-20-27

**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ПРИЧИНЫ СМЕРТНОСТИ У НЕДОНОШЕННЫХ И ДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**© 2021 г. ¹Т. А. Соколовская, ¹В. С. Ступак, ^{1,2}Л. И. Меньшикова, ²В. А. Постоев¹ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва; ²ФГБОУ ВО «Северный государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск**Введение:** заболеваемость и смертность новорожденных отражают как общее благосостояние населения, так и эффективность работы системы здравоохранения в области охраны здоровья матери и ребенка.**Цель:** изучить основные тенденции показателей заболеваемости и смертности недоношенных и доношенных новорожденных детей в Российской Федерации.**Методы:** на основании данных формы государственного статистического наблюдения за период с 2016 по 2018 год по стране рассчитаны интенсивные и экстенсивные показатели заболеваемости и смертности новорожденных с массой тела при рождении 1 000 г и более всего и по группам доношенных и недоношенных детей с оценкой временных трендов, темпов прироста / убыли анализируемых показателей.**Результаты:** За исследуемый период отмечается статистически значимое снижение показателей заболеваемости и смертности новорожденных в целом и по группам недоношенных и доношенных детей по большинству учитываемых нозологических форм. В то же время за последние три года среди новорожденных детей массой тела 1 000 г и более отмечается рост интенсивных показателей заболеваемости респираторными нарушениями: с 45,5 (95 % ДИ: 45,2–45,8) ‰ в 2016 году до 52,2 (95 % ДИ: 51,9–52,6) ‰ в 2018-м, $p < 0,001$; дыхательными расстройствами: с 24,5 (95 % ДИ: 24,3–24,8) ‰ до 29,3 (95 % ДИ: 29,1–29,6) ‰, $p < 0,001$; гемолитической болезнью плода и новорожденного: с 10,1 (95 % ДИ: 10,0–10,3) ‰ до 11,1 (95 % ДИ: 10,9–11,3) ‰, $p < 0,001$, и врожденными аномалиями: с 29,6 (95 % ДИ: 29,4–29,9) ‰ до 32,9 (95 % ДИ: 32,6–33,2) ‰, $p < 0,001$. Среди причин неонатальной смерти у доношенных новорожденных восходящие тренды имеют инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода, в том числе бактериальный сепсис и внутрижелудочковые кровоизлияния. У недоношенных детей значимо выросли показатели смертности вследствие неонатальной аспирационной пневмонии и прочих заболеваний.**Вывод:** рост заболеваемости и смертности от ряда нозологических форм, относящихся к «управляемым», требует новых организационных подходов к оказанию медицинской помощи в данной возрастной группе.*Ключевые слова:* новорожденные, доношенные, недоношенные, заболеваемость, смертность**MORBIDITY AND CAUSES OF MORTALITY AMONG PRETERM AND TERM NEWBORNS
IN THE RUSSIAN FEDERATION**¹T. A. Sokolovskaya, ¹V. S. Stupak, ^{1,2}L. I. Menshikova, ²V. A. Postoev¹Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow; ²Northern State Medical University,
Arkhangelsk, Russia**Background:** Neonatal mortality and morbidity are important indicator of general wellbeing as well as mother-and-child care.**Aim:** To assess temporal trends in morbidity and mortality among preterm and term newborns in the Russian Federation.**Methods:** Morbidity and mortality of newborns with birthweight of 1 000 grams or more were calculated using data from all state statistical observation forms in 2016–2018 in the Russian Federation. Data were analyzed in total and separately for term and preterm babies. Ninety-five confidence intervals (CI) for neonatal morbidity and mortality were calculated. Temporal trends were assessed. Comparisons between groups were performed using Pearson's chi-square test.**Results:** A significant decrease in both morbidity and mortality of newborns was observed for the most of causes. However, we found an increase in the incidence of respiratory disorders (45,5 ‰; 95 % CI: 45,2 ‰ - 45,8 ‰ in 2016 vs. 52,2 ‰; 95 % CI: 51,9 ‰ - 52,6 ‰ in 2018; $p < 0,001$); respiratory distress (24,5 ‰; 95 % CI: 24,3 ‰ - 24,8 ‰ vs. 29,3 ‰; 95 % CI: 29,1 ‰ - 29,6 ‰; $p < 0,001$); hemolytic disease of the fetus and newborn (10,1 ‰; 95 % CI: 10,0 ‰ - 10,3 ‰ vs. 11,1 ‰; 95 % CI: 10,9 ‰ - 11,3 ‰; $p < 0,001$) and congenital anomalies (29,6 ‰; 95 % CI: 29,4 ‰ - 29,9 ‰ vs. 32,9 ‰; 95 % CI: 32,6 ‰ - 33,2 ‰; $p < 0,001$) over the study period. Mortality from infectious diseases specific to the perinatal period increased from 0,073 ‰; 95 % CI: 0,061 ‰ - 0,087 ‰ in 2016 to 0,082 ‰; 95 % CI: 0,068 ‰ - 0,098 ‰ in 2018 including bacterial sepsis (from 0,029 ‰; 95 % CI: 0,022 ‰ - 0,037 ‰ to 0,039 ‰; 95 % CI: 0,030 ‰ - 0,051 ‰). Mortality from intraventricular hemorrhage increased from 0,008 ‰; 95 % CI: 0,0046 ‰ - 0,0131 ‰ to 0,01 ‰; 95 % CI: 0,006 ‰ - 0,016 ‰ in term neonates. Mortality due to neonatal aspiration pneumonia increased among preterm infants (from 0,02 ‰; 95 % CI: 0,02 ‰ - 0,07 ‰ to 0,03 ‰; 95 % CI: 0,007 ‰ - 0,096 ‰) as well as other diseases (with 0,19 ‰; 95 % CI: 0,11 ‰ - 0,29 ‰ to 0,21 ‰; 95 % CI: 0,13 ‰ - 0,33 ‰).**Conclusion:** Despite significant favorable trends in morbidity and mortality of both term and preterm newborns in the Russian Federation we found an increase in incidence of preventable diseases and causes of death warranting improvements in medical care in this age-group.*Key words:* newborns, term, premature, morbidity, mortality**Библиографическая ссылка:**

Соколовская Т. А., Ступак В. С., Меньшикова Л. И., Постоев В. А. Заболеваемость и причины смертности у недоношенных и доношенных новорожденных детей в Российской Федерации // Экология человека. 2021. № 5. С. 20–27.

For citing:Sokolovskaya T. A., Stupak V. S., Menshikova L. I., Postoev V. A. Morbidity and Causes of Mortality among Preterm and Term Newborns in the Russian Federation. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 5, pp. 20-27.

Введение

Период новорожденности — важный этап онтогенеза человека, во многом определяющий его дальнейший потенциал здоровья. До 70 % детской инвалидности и 80 % психоневрологических нарушений у детей раннего возраста обусловлены перинатальной патологией [2, 3]. Младенческая смертность и инвалидизация детей — интегральные показатели состояния здоровья детского населения и качества оказания медицинской помощи — являются предметом национальных аудитов и стратегических направлений развития перинатальной службы [5, 15, 16, 18]. Изменение условий жизнедеятельности на фоне перестройки функционирования многих систем в периоде новорожденности делает организм ребенка достаточно уязвимым для внешних факторов и может привести к срыву адаптационных процессов [1]. При этом группу риска составляют недоношенные новорожденные, дети, родившиеся в асфиксии, имеющие респираторные нарушения или перенесшие критические состояния [3, 12]. В последнее время научным сообществом особое внимание стало уделяться поздним недоношенным. Так, дети, родившиеся на сроке 34–36 недель, имеют более высокий риск развития респираторных осложнений, инфекций, проблем с питанием, гипотермии и гипогликемии [17]. Проведенные отечественными и зарубежными авторами исследования показывают, что у 45,0–68,3 % доношенных и 40,0–60,0 % недоношенных новорожденных диагностируются гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы, которые в 15,0–30,0 % случаев приводят к инвалидности; частота геморрагического инсульта составляет 1 случай на 6 300 живорождений и у 20,0 % детей с тяжелыми внутрижелудочковыми кровоизлияниями имеются в дальнейшем психоневрологические расстройства [7, 8, 11]. Несмотря на относительно небольшую частоту встречаемости (5,0–12,0 %), другой значимой проблемой является задержка внутриутробного развития, которая может сопровождаться развитием кардиореспираторного или отечного синдромов, пролонгированной желтухой и рядом метаболических нарушений, более выраженных у недоношенных детей [10]. Как отмечают авторы, основными причинами перинатальной смертности являются асфиксия и родовая травма (22,5 %), врожденные пороки развития (12,7 %) и инфекции (1,4 %) [6, 13, 14]. При этом на долю врожденной пневмонии приходится 10,0 % всей детской смертности, регистрируемой в мире [9]. Определение ведущих тенденций показателей заболеваемости и смертности новорожденных детей и их прогнозирование является важным и актуальным направлением современного здравоохранения.

Цель исследования — выявить основные тенденции показателей заболеваемости и смертности недоношенных и доношенных новорожденных детей в Российской Федерации.

Методы

Проведен анализ данных формы государственного статистического наблюдения № 32 «Сведения

о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (ФСН № 32, утвержденной Приказом Росстата от 27.11.2015 № 591 (ред. от 24.12.2018) «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения») за период 2016–2018 годов в Российской Федерации. На первом этапе проведены свод и группировка материала, построение динамических рядов, на втором рассчитаны интенсивные (на 1 000 соответствующего населения) и экстенсивные (в процентах) показатели заболеваемости и смертности новорожденных с массой тела при рождении 1 000 г и более всего и по двум группам — доношенные и недоношенные дети. Для интенсивных показателей рассчитаны 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Оценка временных трендов проведена путем расчета темпов прироста / убыли анализируемых показателей (ТПП, %) и определения значимости линейного тренда с помощью теста хи-квадрат для линейного тренда. В исследование не включены недоношенные дети с экстремально низкой массой тела, заболеваемость и смертность которых согласно статистической форме рассматриваются отдельно. Для обработки полученных результатов использовались лицензионные программы Microsoft Office Excel 2016 и WinPepi 11.1.

Результаты

Проведенное исследование выявило, что среднее число заболеваний на одного новорожденного рассматриваемой весовой группы за период 2016–2018 годов практически не изменилось: 1,49 в 2016 году и 1,48 в 2018-м. При этом число случаев заболеваний новорожденных в Российской Федерации сократилось на 1,7 % с 477,06 ‰ в 2016 году до 468,73 ‰ в 2018-м.

Анализ структуры заболеваемости новорожденных показал, что преобладающей патологией как в 2016 (91,1 %), так и в 2018 (90,2 %) году остаются отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00-P96). Первое ранговое место в структуре перинатальной патологии занимает неонатальная желтуха с тенденцией к росту показателя, далее следуют замедление роста и недостаточность питания и на третьей позиции находятся другие нарушения церебрального статуса новорожденного (рис. 1).

Высокие темпы прироста показателя имеют респираторные нарушения (+20,3 %), внутрижелудочковые кровоизлияния — ВЖК (+18,2 %) и гемолитическая болезнь новорожденного — ГБН (+15,4 %). Это может быть обусловлено тем, что в изучаемую группу новорожденных с массой тела 1 000 г и более входят не только доношенные, но и недоношенные дети. Поэтому анализ заболеваемости новорожденных целесообразно проводить в разрезе этих двух групп. Из пяти учитываемых в ФСН № 32 классов два имеют четкую тенденцию к снижению во всех группах с достаточно низкими значениями показателей — это

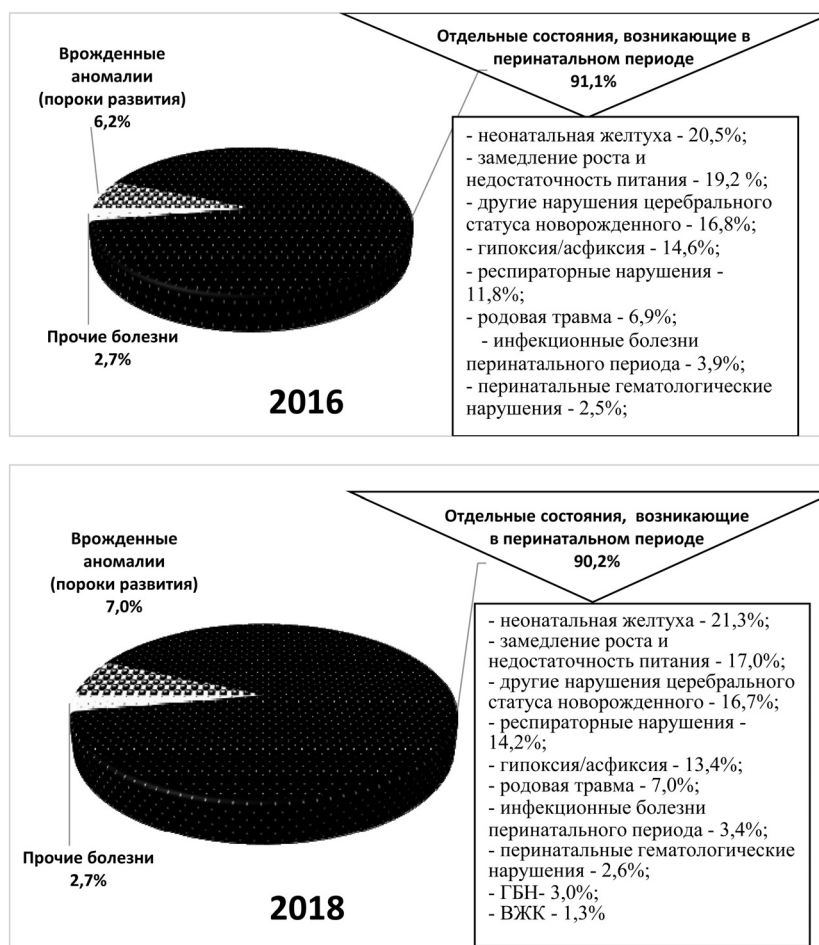


Рис. 1. Структура заболеваемости новорожденных массой тела 1 000 г и более в Российской Федерации

Примечание. ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние, ГБН — гемолитическая болезнь плода и новорожденного.

«Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей, грипп» (все новорожденные с массой тела 1 000 г и более: ТПП — 55,6 %; с 0,09 (95 % ДИ: 0,077–0,104) ‰ в 2016 году до 0,04 (95 % ДИ: 0,03–0,06) ‰ в 2018-м; доношенные: ТПП — 50,0 %; с 0,08 (95 % ДИ: 0,066–0,093) ‰ до 0,04 (95 % ДИ: 0,033–0,054) ‰ и недоношенные: ТПП — 74,1 %; с 0,27 (95 % ДИ: 0,18–0,39) ‰ до 0,07 (95 % ДИ: 0,024–0,144) ‰) и «Инфекции кожи и подкожной клетчатки» (все новорожденные: ТПП — 21,7 %; с 0,46 (95 % ДИ: 0,43–0,50) ‰ до 0,36 (95 % ДИ: 0,33–0,39) ‰; доношенные: ТПП — 21,3 %; с 0,47 (95 % ДИ: 0,43–0,50) ‰ до 0,37 (95 % ДИ: 0,34–0,40) ‰ и недоношенные: ТПП — 55,3 %; с 0,47 (95 % ДИ: 0,35–0,62) ‰ до 0,21 (95 % ДИ: 0,13–0,33) ‰. Аналогичную динамику имеет целый ряд показателей заболеваемости новорожденных, среди которых такие значимые заболевания, как замедление роста и недостаточность питания (все новорожденные: ТПП — 15,5 %; с 74,0 (95 % ДИ: 73,6–74,4) ‰ в 2016 году до 62,5 (95 % ДИ: 62,1–62,9) ‰ в 2018-м; доношенные: ТПП — 15,5 %; с 67,2 (95 % ДИ: 66,9–67,7) ‰ до 56,8 (95 % ДИ: 56,5–57,2) ‰; недоношенные: ТПП — 19,0 %; с 190,4 (95 % ДИ: 188,8–192,4) ‰

до 154,3 (95 % ДИ: 151,9–156,6) ‰; родовая травма (все новорожденные: ТПП — 3,7 %; с 26,7 (95 % ДИ: 26,5–27,0) ‰ в 2016 году до 25,7 (95 % ДИ: 25,4–25,9) ‰ в 2018-м; доношенные: ТПП — 3,3 %; с 27,6 (95 % ДИ: 27,4–27,9) ‰ до 26,7 (95 % ДИ: 26,5–27,0) ‰; недоношенные: ТПП — 20,5 %; с 11,2 (95 % ДИ: 10,6–11,9) ‰ до 8,9 (95 % ДИ: 8,3–9,6) ‰ и внутриутробная гипоксия (все новорожденные: ТПП — 12,3 %; с 56,1 (95 % ДИ: 55,8–56,5) ‰ в 2016 году до 49,2 (95 % ДИ: 48,8–49,5) ‰ в 2018-м; доношенные: ТПП — 16,3 %; с 45,3 (95 % ДИ: 45,0–45,6) ‰ до 37,9 (95 % ДИ: 37,6–38,2) ‰; недоношенные: ТПП — 3,8 %; с 241,8 (95 % ДИ: 239,1–244,4) ‰ до 232,7 (95 % ДИ: 229,9–235,4) ‰).

Регистрируется существенный рост заболеваемости новорожденных детей респираторными нарушениями (все новорожденные — с 45,5 (95 % ДИ: 45,2–45,8) ‰ в 2016 году до 52,2 (95 % ДИ: 51,9–52,6) ‰ в 2018-м; доношенные — с 19,6 (95 % ДИ: 19,3–19,8) ‰ до 22,7 (95 % ДИ: 22,4–22,9) ‰; недоношенные — с 487,9 (95 % ДИ: 484,8–490,9) ‰ до 533,6 (95 % ДИ: 530,3–536,8) ‰); дыхательным расстройством (все новорожденные — с 24,5 (95 % ДИ:

24,3–24,8) ‰ до 29,3 (95 % ДИ: 29,1–29,6) ‰; доношенные – с 6,4 (95 % ДИ: 6,3–6,5) ‰ до 7,6 (95 % ДИ: 7,5–7,7) ‰; недоношенные – с 334,4 (95 % ДИ: 331,5–337,3) ‰ до 382,9 (95 % ДИ: 379,8–386,1) ‰); гемолитической болезнью плода и новорожденного (все новорожденные – с 10,1 (95 % ДИ: 10,0–10,3) ‰ до 11,1 (95 % ДИ: 10,9–11,3) ‰; доношенные – с 9,7 (95 % ДИ: 9,5–9,8) ‰ до 10,5 (95 % ДИ: 10,4–10,7) ‰; недоношенные – с 17,6 (95 % ДИ: 16,8–18,5) ‰ до 20,3 (95 % ДИ: 19,4–21,2) ‰) и врожденными аномалиями (все новорожденные – 29,6 (95 % ДИ: 29,4–29,9) ‰ до 32,9 (95 % ДИ: 32,6–33,2) ‰; доношенные – с 28,0 (95 % ДИ: 27,7–28,2) ‰ до 30,8 (95 % ДИ: 30,5–31,1) ‰; недоношенные – с 58,8 (95 % ДИ: 57,4–60,2) ‰ до 66,9 (95 % ДИ: 65,3–68,6) ‰). В то же время имеются и четкие различия. Так, среди доношенных детей в противовес другой группе восходящий тренд имеют показатели заболеваемости неонатальными аспирационными синдромами – с 3,3 (95 % ДИ: 3,2–3,4) ‰ до 3,6 (95 % ДИ: 3,5–3,7) ‰, а у недоношенных детей – перинатальными гематологическими нарушениями – с 52,4 (95 % ДИ: 54,4–57,3) ‰ до 59,1 (95 % ДИ: 57,5–60,7) ‰ и ВЖК – с 35,7 (95 % ДИ: 34,5–36,8) ‰ до 59,1 (95 % ДИ: 57,6–60,7) ‰.

Сопоставление заболеваемости двух групп за период исследования представлено в табл. 1.

Среди причин неонатальной смерти новорожденных массой тела при рождении 1 000 г и более также доминируют отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (748,64 ‰ в 2016 году и 713,20 ‰ в 2018-м), которые, тем не менее, за последние три года имеют отрицательные ТПП (–4,7 %), что отражается и на их соотношении в структуре причины смерти детей (рис. 2).

За период 2016–2018 годов существенно снизился вклад в структуре смертности новорожденных неонатальной желтухи, родовой травмы, замедления роста и недостаточности питания, перинатальных гематологических нарушений и внутриутробной гипоксии. В то же время в структуре смертности новорожденных вырос удельный вес ВЖК, инфекционных болезней, специфичных для перинатального периода, других нарушений церебрального статуса новорожденного, гемолитической болезни плода и новорожденного.

Как и в случае заболеваемости, анализ смертности новорожденных данной весовой группы проводился по отдельным причинам смерти, из которых были исключены острые респираторные инфекции и инфекции кожи, имеющие «нулевые» значения по-

Таблица 1
Сравнение заболеваемости доношенных и недоношенных детей массой тела 1 000 г и более при рождении в Российской Федерации в 2016–2018 годах

Заболевания	Доношенные			Недоношенные			p для теста хи-квадрат
	Больные	Здоровые	%	Больные	Здоровые	%	
Число заболевших и родившихся больными	1329863	3458001	27,78	286019	388	99,86	<0,001
из них: острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей, грипп	431	4787433	0,01	53	286354	0,02	<0,001
инфекции кожи и подкожной клетчатки	1933	4785931	0,04	97	286310	0,03	0,09
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	1579098	3208766	32,98	623527	0	100,0	<0,001
Замедление роста и недостаточность питания	301635	4486229	6,30	49707	236700	17,40	<0,001
Родовая травма	129945	4657919	2,70	2907	283500	1,00	<0,001
из них: разрыв внутримозговых тканей и кровоизлияние вследствие родовой травмы	2196	4785668	0,05	125	286282	0,04	0,589
Внутриутробная гипоксия, асфиксия при родах	201219	4586645	4,2	67689	218718	23,7	<0,001
Респираторные нарушения у новорожденных, возникшие в перинатальном периоде – всего	100704	4687160	2,1	147456	138951	51,48	<0,001
из них: дыхательное расстройство новорожденных (дистресс)	33029	4754835	0,7	103724	182683	36,22	<0,001
врожденная пневмония	29493	4758371	0,6	24297	262110	8,48	<0,001
неонатальные аспирационные синдромы	16617	4771247	0,35	1350	285057	0,47	<0,001
неонатальная аспирационная пневмония	2899	4784965	0,06	191	286216	0,07	0,195
Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода – всего	47117	4740747	0,98	24970	261437	8,72	<0,001
из них: бактериальный сепсис новорожденного	810	4787054	0,02	1238	285169	0,43	<0,001
Перинатальные гематологические нарушения	33321	4754543	0,7	16401	270006	5,73	<0,001
Внутрижелудочковые кровоизлияния	12696	4775168	0,27	11128	275279	3,89	<0,001
Гемолитическая болезнь плода и новорожденного, водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью, ядерная желтуха	48581	4739283	1,01	5507	280900	1,92	0,001
Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом, другими и неуточненными причинами	316256	4471608	6,61	87308	199099	30,48	<0,001
Другие нарушения церебрального статуса новорожденного	220436	4567428	4,6	102673	183734	35,85	<0,001
в том числе: врожденные аномалии (пороки развития)	140634	4647230	2,94	18152	268255	6,34	<0,001
Прочие болезни	50961	4736903	1,06	12514	273893	4,37	<0,001

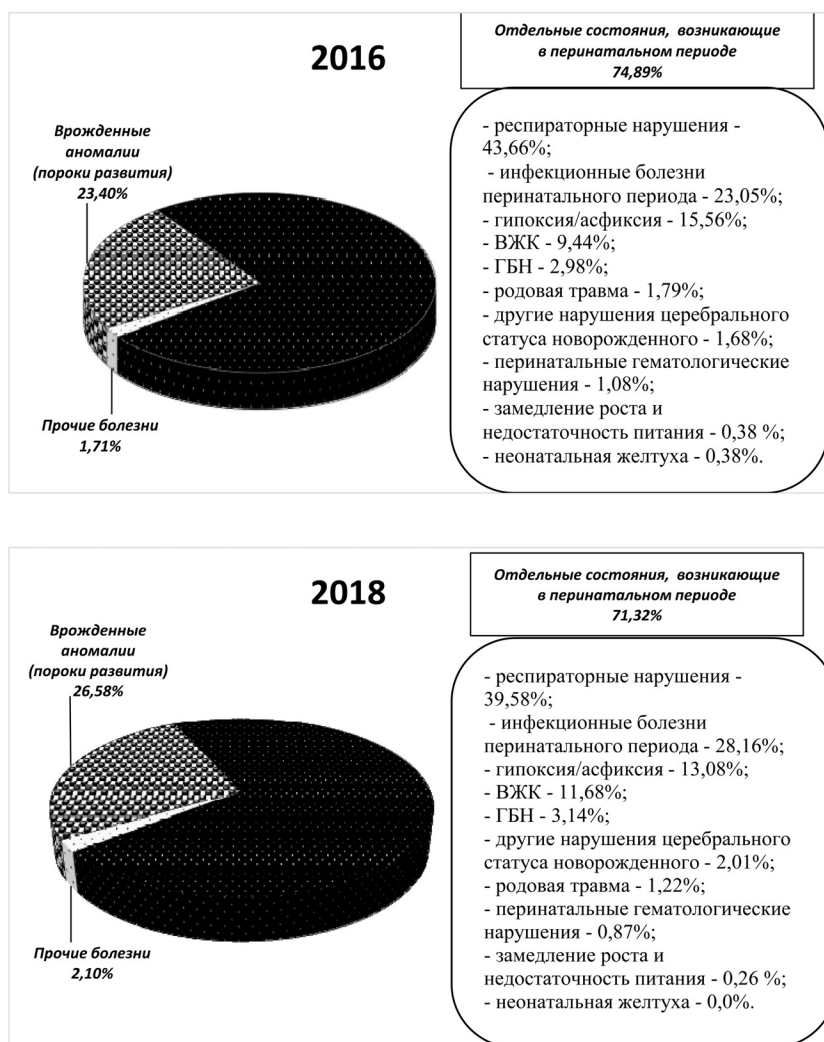


Рис. 2. Структура причин смерти новорожденных массой тела 1 000 г и более в Российской Федерации в 2016 и 2018 гг. и долевое распределение патологий, входящих в состав класса заболеваний P00-P96

Примечание: ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние, ГБН – гемолитическая болезнь плода и новорожденного.

казателей. Ведущими причинами смертности данной группы детей остаются отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (0,4 и 0,29 ‰ со снижением ТПП на 27,5 ‰), в структуре которых лидируют респираторные нарушения (0,17 (95 % ДИ: 0,16–0,19) ‰ и 0,12 (95 % ДИ: 0,10–0,14) ‰; $p < 0,001$, то есть ТПП составил –29,4 ‰). Второй по значимости причиной являются врожденные аномалии (0,19 (95 % ДИ: 0,17–0,22) ‰ против 0,16 (95 % ДИ: 0,14–0,19) ‰; $p = 0,052$ с ТПП = –15,7 ‰).

Проводимый анализ показал, что ни среди доношенных, ни среди недоношенных детей не зафиксировано роста смертности по отдельным причинам за период 2016–2018 годов. При этом наиболее снизилась смертность от таких причин, как разрыв внутримозговых тканей и кровоизлияние вследствие родовой травмы (все новорожденные – с 0,018 (95 % ДИ: 0,012–0,025) ‰ в 2016 году до 0,005 (95 % ДИ: 0,002–0,010) ‰ в 2018-м; доношенные – с 0,011 (95 % ДИ: 0,007–0,018) ‰ до 0,0035

(95 % ДИ: 0,0007–0,0069) ‰; недоношенные – с 0,13 (95 % ДИ: 0,07–0,22) ‰ до 0,04 (95 % ДИ: 0,012–0,113) ‰) и внутриутробной гипоксии (все новорожденные – с 0,16 (95 % ДИ: 0,14–0,17) ‰ в до 0,10 (95 % ДИ: 0,08–0,11) ‰; доношенные – с 0,088 (95 % ДИ: 0,074–0,103) ‰ до 0,058 (95 % ДИ: 0,0039–0,0062) ‰; недоношенные – с 1,3 (95 % ДИ: 1,1–1,5) ‰ до 0,85 (95 % ДИ: 0,67–1,06) ‰).

Несмотря на то, что в ходе анализа не выявлены достоверные различия, отмечающаяся тенденция к росту показателей смертности недоношенных детей по причине прочих заболеваний (с 0,19 (95 % ДИ: 0,11–0,29) ‰ до 0,21 (95 % ДИ: 0,13–0,33) ‰; $F = 0,13$; $p = 0,718$), требует отдельного анализа с использованием первичной медицинской документации, так как в ФСН № 32 расшифровка этого класса причин не проводится.

Сопоставление причин смерти в двух рассматриваемых группах представлено в табл. 2.

Таблица 2

Сравнение показателя смертности (‰) доношенных и недоношенных детей массой тела 1 000 г и более по причинам смерти в Российской Федерации в 2016–2018 годах

Причина смерти	Доношенные			Недоношенные			p для теста хи-квадрат
	Умер- шие	Здоровые	‰	Умер- шие	Здоровые	‰	
Число заболевших и родившихся больными	2601	4785263	0,054	3682	282725	1,302	<0,001
Замедление роста и недостаточность питания	1668	4786196	0,035	2938	283469	1,036	<0,001
Родовая травма	9	4787855	0,000	8	286399	0,003	<0,001
из них: разрыв внутримозговых тканей и кровоизлияние вследствие родовой травмы	46	4787818	0,001	26	286381	0,009	<0,001
Внутриутробная гипоксия, асфиксия при родах	29	4787835	0,001	20	286387	0,007	<0,001
Респираторные нарушения у новорожденных, возникшие в перинатальном периоде — всего	347	4787517	0,007	333	286074	0,116	<0,001
из них: дыхательное расстройство новорожденных (дистресс)	684	4787180	0,014	1082	285325	0,379	<0,001
врожденная пневмония	102	4787762	0,002	580	285827	0,203	<0,001
неонатальные аспирационные синдромы	353	4787511	0,007	364	286043	0,127	<0,001
неонатальная аспирационная пневмония	137	4787727	0,003	21	286386	0,007	<0,001
Инфекционные болезни специфичные для перинатального периода — всего	37	4787827	0,001	5	286402	0,002	0,078
из них: бактериальный сепсис новорожденного	394	4787470	0,008	760	285647	0,266	<0,001
Перинатальные гематологические нарушения	158	4787706	0,003	298	286109	0,104	<0,001
Внутрижелудочковые кровоизлияния	17	4787847	0,000	21	286386	0,007	<0,001
Гемолитическая болезнь плода и новорожденного, водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью, ядерная желтуха	48	4787816	0,001	395	286012	0,138	<0,001
Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом, другими и неуточненными причинами	38	4787826	0,001	97	286310	0,034	<0,001
Другие нарушения церебрального статуса новорожденного	34	4787830	0,001	41	286366	0,014	<0,001
в том числе: врожденные аномалии (пороки развития)	859	4787005	0,018	689	285718	0,241	<0,001
Прочие болезни	73	4787791	0,002	55	286352	0,019	<0,001

Обсуждение результатов

Анализ заболеваемости и причин смерти новорожденных детей, включая доношенных и недоношенных, показал, что имеются как общие тенденции, так и связанные с возрастными особенностями различия.

Так, для доношенных детей характерен рост заболеваемости респираторными нарушениями — на 16,4 % (с 19,5 до 22,7 ‰), в первую очередь за счет дыхательных расстройств (на 18,8 % при показателях 6,4 и 7,6 ‰); врожденными аномалиями (на 10,4 %; с 27,9 до 30,8 ‰); неонатальными аспирационными синдромами (на 9,1 %; с 3,3 до 3,6 ‰) и гемолитической болезнью плода и новорожденного (на 8,2 %; с 9,7 до 10,5 ‰). Это может быть косвенным показателем морфофункциональной незрелости органов и систем у этих новорожденных, а также наличием проблем в организации медицинской помощи, что диктует необходимость дальнейшего непрерывного наблюдения и разработки специальных профилактических программ для таких детей с учетом индивидуальных рисков развития патологических процессов. Можно полагать, что требуется расширение скрининговой программы и внедрение новых методов диагностики врожденных аномалий на более ранних этапах онтогенеза.

Ведущими причинами смертности данной группы

детей являются отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (0,4 и 0,29 ‰ со снижением ТПП на 27,5 %), в структуре которых лидируют респираторные нарушения — 0,17 (95 % ДИ: 0,16–0,19) ‰ и 0,12 (95 % ДИ: 0,10–0,14) ‰ ; $F = 18,19$; $p < 0,001$, то есть ТПП составил –29,4 %. Второй по значимости причиной являются врожденные аномалии — 0,19 (95 % ДИ: 0,17–0,22) ‰ против 0,16 (95 % ДИ: 0,14–0,19) ‰ ; $F = 3,79$; $p = 0,052$ с ТПП = –15,7 %.

Среди заболеваемости недоношенных детей первое место занимают респираторные нарушения (с 458,2 до 500,2 ‰ при положительном ТПП на 9,2 %), среди которых на 14,4 % увеличилась регистрация дыхательных расстройств (с 314,1 до 359,4 ‰), на втором месте — другие нарушения церебрального статуса (340,1 и 330,7 ‰ ; ТПП = –2,8 %), на третьем — неонатальная желтуха (293,6 ‰ против 273,6 с ТПП = –6,8 %), на четвертом — внутриутробная гипоксия (с 227,0 до 218,1 ‰ при ТПП = –3,9 %).

Основной причиной смерти недоношенных детей остаются отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (12,02 и 8,70 ‰ ; ТПП = –27,6 %), где наибольший вклад вносят респираторные нарушения (4,60 и 2,90 ‰ со снижением ТПП на 37,0 %).

В целом полученные результаты не противоречат данным ранее проведенных исследований [1, 4, 5], позволяют оценить состояние здоровья новорожденных детей по двум группам доношенные / недоношенные и определить приоритетные патологии для каждой из них.

Таким образом, проведенный анализ заболеваемости и смертности новорожденных по Российской Федерации в целом и в разрезе двух групп — недоношенные / доношенные дети, показал, что по большинству учитываемых показателей отмечается положительная динамика с тенденцией к снижению частоты регистрации. Отсутствие смертности от неонатальных желтух при сохраняющемся уровне заболеваемости данной патологией следует рассматривать как положительный фактор, а относительный рост смертности по причине прочих заболеваний требует более детального анализа. Общий рост показателей заболеваемости респираторными нарушениями (включая дистресс-синдром), врожденными аномалиями, ВЖК и гемолитической болезнью требует новых организационных форм оказания медицинской помощи и внедрения инновационных технологий в лечебный и диагностический процессы с учетом возрастных особенностей состояния здоровья детей.

Авторство

Соколовская Т. А. разработала дизайн и план исследования, осуществила первичный анализ и интерпретацию данных; Ступак В. С. внес существенный вклад в анализ результатов, подготовил первый вариант статьи; Меньшикова Л. И. частично переработала его на предмет важного интеллектуального содержания; Постоев В. А. осуществил математический анализ данных. Все авторы утвердили окончательную версию рукописи.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Соколовская Татьяна Антоновна — ORCID 0000-0003-4594-5983; SPIN 3343-7632.

Ступак Валерий Семенович — ORCID 0000-0002-8722-1142; SPIN 3720-1479

Меньшикова Лариса Ивановна — ORCID 0000-0002-1525-2003; SPIN 9700-6736

Постоев Виталий Александрович — ORCID 0000-0003-4982-4169; SPIN 6070-2486

Список литературы / References

1. Карина Е. М. Некоторые результаты оценки динамики заболеваемости новорожденных в организациях родовспоможения // Медицина и организация здравоохранения. 2019. № 3 (4). С. 40–47.

Karina E. M. Some results of assessing the dynamics of the incidence of newborns in obstetric care organizations. *Meditsina i organizatsiya zdavookhraneniya* [Medicine and Health Organization]. 2019, 3 (4), pp. 40-47. [In Russian]

2. Луговых Н. А., Малинина Е. В., Пирогова М. Ю., Юркина Н. В. Психоневрологические последствия критических состояний в перинатальный период (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. 2015. № 08 (131). С. 43–50.

Lugovykh N. A., Malinina E. V., Pirogova M. Yu., Yurkina N. V. Neuropsychiatric consequences of critical conditions in the perinatal period (Literature review). *Ural'skiy*

meditsinskiy zhurnal [Ural Medical Journal]. 2015, 08 (131), pp. 43-50. [In Russian]

3. Манапова Р. М., Алискандиев А. М., Омарова Х. М., Ибрагимова Э. С., Аллахкулиева С. З. Критические состояния новорожденных и его влияние на неврологический статус // Уральский медицинский журнал. 2018. № 01 (156). С. 13–16.

Manapova R. M., Aliskandiev A. M., Omarova H. M., Ibragimova E. S., Allahkulieva S. Z. The Critical Status of Newborns and Its Influence on Neurological Status. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* [Ural Medical Journal]. 2018, 01 (156), pp. 13-16. [In Russian]

4. Мусеева К. Е. Заболеваемость новорожденных в Российской Федерации // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4. С. 368–369.

Moiseeva K. E. The incidence of newborns in the Russian Federation. *Meditsina: teoriya i praktika* [Medicine: theory and practice]. 2019, 4, pp. 368-369. [In Russian]

5. Мочалова М. Н., Мудров В. А. Перинатальная смертность: пути снижения и профилактика на современном этапе // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2018. № 3. С. 46–55.

Mochalova M. N., Mudrov V. A. Perinatal mortality: ways to reduce and prevention at the present stage. *ENI Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik* [ENI Trans-Baikal Medical Bulletin]. 2018, 3, pp. 46-55. [In Russian]

6. Овод А. И. Проблема младенческой смертности и пути ее решения // Наука и практика регионов. 2018. № 4 (13). С. 131–136.

Ovod A. I. The problem of infant mortality and ways to solve it. *Nauka i praktika regionov* [Science and practice of regions]. 2018, 4 (13), pp. 131-136. [In Russian]

7. Павлинова Е. Б., Губич А. А., Власенко Н. Ю., Киришина И. А., Мингаирова А. Г., Полянская Н. А., Савченко О. А., Курмашева Е. И. Поражение центральной нервной системы у новорожденных детей: новые возможности персонифицированной диагностики // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29480> (дата обращения: 12.07.2020).

Pavlinova E. B., Gubich A. A., Vlasenko N. Yu., Kirshina I. A., Mingirova A. G., Polyanskaya N. A., Savchenko O. A., Kurmasheva E. I. The defeat of the central nervous system in newborns: new opportunities for personified diagnosis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2019, 6. [In Russian]. Available at: <http://science-education.ru/en/article/view?id=29480> (accessed: 07.12.2020).

8. Павлюкова Е. В., Давыдова И. В., Лазуренко С. Б., Яцык Г. В., Конова О. М., Зимина Е. П. Возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей // Педиатрическая фармакология. 2018. № 15 (2). С. 159–167. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1872.

Pavlyukova E. V., Davydova I. V., Lazurenko S. B., Yatsyk G. V., Konova O. M., Zimina E. P. Possibilities for the prevention and rehabilitation of the consequences of perinatal damage to the central nervous system in premature infants. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric Pharmacology]. 2018, 15 (2), pp. 159-167. [In Russian]. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1872.

9. Тайоразова Г. Б., Алимбаева А. Р., Токтарбаева Г. Б., Абылгазинова А. Ж. Врожденные пневмонии у недоношенных детей. Современное состояние проблемы // Педиатрия и детская хирургия. 2019. № 2 (96). С. 38–45.

Tayorazova G. B., Alimbaeva A. R., Toktarbaeva G. B., Abylgazinova A. Zh. Congenital pneumonia in premature infants. The current state of the problem. *Pediatrriya i detskaya khirurgiya* [Pediatrics and pediatric surgery]. 2019, 2 (96), pp. 38-45. [In Russian]

10. Юдицкий А. Д., Коваленко Т. В., Петрова И. Н. Особенности перинатального периода у новорожденных различного гестационного возраста с задержкой внутриутробного развития // Пермский медицинский журнал. 2019. № 4, Т. 36. С. 21–26.

Yuditsky A. D., Kovalenko T. V., Petrova I. N. Characteristic features of perinatal period in newborns with intrauterine growth retardation of different gestational age. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* [Perm Medical Journal]. 2019, 4 (36), pp. 21-26. [In Russian]

11. Cole L., Dewey D., Letourneau N., Kaplan B.J., Chaput K., Gallagher C., Hodge J., Floer A., Kirton A. Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes Associated With Neonatal Hemorrhagic Stroke: A Population-Based Case-Control Study. *JAMA Pediatr.* 2017, 171 (3), pp. 230-238. DOI: 10.1001 / jamapediatrics.2016.4151.

12. Condò V., Cipriani S., Colnaghi M., Bellù R., Zanini R., Bulfoni C., Parazzini F., Mosca F. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2017, 30 (11), pp. 1267-1272. DOI: 10.1080/14767058.2016.1210597.

13. de Souza D. C., Barreira E. R., Faria L. S. The Epidemiology of Sepsis in Childhood. *Shock.* 2017, 47 (1S Suppl 1), pp. 2-5. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000699.

14. Lehtonen L., Gimeno A., Parra-Llorca A., Vento M.

Early neonatal death: A challenge worldwide. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2017, 22 (3), pp. 153-160. DOI: 10.1016/j.siny.2017.02.006.

15. Sharma D. Golden 60 minutes of newborn's life: Part 1: Preterm neonate. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2017, 30 (22), pp. 2716-2727. DOI: 10.1080/14767058.2016.1261398

16. Sharma D., Sharma P., Shastri S. Golden 60 minutes of newborn's life: Part 2: Term neonate. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2017, 30 (22), pp. 2728-2733. DOI: 10.1080/14767058.2016.1261399.

17. Snyers D., Lefebvre C., Viellevoe R., Rigo V. La prématurité tardive: des nourrissons fragiles malgré les apparences [Late preterm: high risk newborns despite appearances]. *Revue médicale de Liège.* 2020, 75 (2), pp. 105-110.

18. Vos A. A., van Voorst S. F., Steegers E. A., Denktas S. Analysis of policy towards improvement of perinatal mortality in the Netherlands (2004-2011). *Social Science & Medicine.* 2016, 157, pp. 156-164. DOI: 10.1016/j.socscimed.2016.01.032.

Контактная информация:

Соколовская Татьяна Антоновна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением охраны здоровья матери и ребенка ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, д 11
E-mail: sokol@mednet.ru

ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ЗДОРОВЬЮ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ В РОССИЙСКОЙ АРКТИКЕ

© 2021 г. С. А. Сюрин, С. А. Горбанев

ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора,
г. Санкт-Петербург

Введение: рост числа больных ожирением приобрел характер глобальной эпидемии, представляющей медико-социальную проблему для многих стран мира, однако исследований по данной тематике в Арктике по-прежнему недостаточно.

Цель: изучить значение ожирения как фактора риска здоровью работников промышленных предприятий Крайнего Севера России.

Методы: В поперечное исследование вошли 2 474 работника горно-металлургического предприятия в Мурманской области. Объем исследования – в соответствии с требованиями Приказа Минздрава России от 12.04.2011 г. № 302н, ред. от 18.05.20 г. Дополнительно учитывался уровень и регулярность физических нагрузок, не связанных с производством. Непрерывные данные сравнивали по непарному t-критерию Стьюдента. Категориальные данные анализировали с помощью критерия хи-квадрат и отношения распространенностей (ОР) с 95 % доверительными интервалами (ДИ).

Результаты: Ожирение было выявлено у 17,6 % работников. В структуре всех заболеваний оно занимает третье место (6,3 %) после миопии и остеохондроза позвоночника. Установлены связи между ожирением и возрастом, полом, стажем, тяжестью труда, а также низкой физической активностью во вне рабочее время. У лиц с ожирением была выше распространенность заболеваний костно-мышечной системы: ОР = 1,11; ДИ: 1,04–1,19; системы кровообращения: ОР = 1,62; ДИ: 1,41–1,86; эндокринной системы, питания и обмена веществ: ОР = 2,01; ДИ: 1,48–2,74, включая такие нозологические формы, как артериальная гипертензия (ОР = 2,11; ДИ: 1,72–2,59) и сахарный диабет второго типа (ОР = 3,14; ДИ: 1,28–7,68). У лиц с ожирением отмечается большее число болезней у одного работника ($3,41 \pm 0,12$), чем у лиц без ожирения ($2,80 \pm 0,06$, $p < 0,001$).

Выводы: ожирение выявлено почти у каждого пятого работника и связано с повышенной распространенностью ряда хронических заболеваний, что делает необходимым разработку научно обоснованной программы его профилактики у работников промышленных предприятий в Российской Арктике.

Ключевые слова: ожирение, энергетический дисбаланс организма, риски для здоровья, профилактика, работники предприятий, Арктика

PREVALENCE AND CORRELATES OF OBESITY IN INDUSTRIAL WORKERS IN ARCTIC RUSSIA

S. A. Syurin, S. A. Gorbanev

Northwest Public Health Research Center, Saint Petersburg, Russia

Background: Obesity has been consistently reported as a global epidemic representing a significant medical and social problem in many countries. However, the number of studies on this topic from Arctic Russia is still relatively scarce.

Aim: To assess the prevalence and correlates of obesity among industrial workers in an Arctic Russian setting.

Methods: Altogether, 2 474 workers of a mining and metallurgical enterprise in the Murmansk region participated in a cross-sectional study. The list of studied characteristics complied with the requirements of the Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated 04/12/2011, No. 302n, as amended on 05/18/2020. In addition, we studied intensity and frequency of leisure time physical activity. Student's unpaired t-tests and chi-squared tests were used for analyses of numeric and categorical variables, respectively. Prevalence ratios (PR) and 95 % confidence interval (CI) were also calculated.

Results: The prevalence of obesity was 17.6 % and it was ranked the third most common health problems after myopia and low back pain. Age, female gender, severity of work and number of working years and low leisure time physical activity were associated with obesity. The prevalence of musculoskeletal (PR = 1.11; CI 1.04-1.19) and circulatory (PR = 1.62; CI 1.41-1.86) diseases, disorders of endocrine system, nutrition and metabolism (PR = 2.01; CI 1.48-2.74), including arterial hypertension (PR = 2.11; CI 1.72-2.59) and type 2 diabetes mellitus (PR = 3.14; CI 1.28-7.68) were greater than among non-obese individuals. Obese employees had on average more diseases than their non-obese counterparts (3.41 ± 0.12 vs. 2.80 ± 0.06 , $p < 0.001$).

Conclusion: Nearly every fifth employee in the study population is obese and have more somatic diseases than non-obese individuals. Our findings warrant development of population-based or occupational programs to prevent obesity and reduce the number of associated problems among industrial workers in Arctic Russia.

Key words: obesity, body energy imbalance, health risks, prophylaxis, employees of enterprises, High North

Библиографическая ссылка:

Сюрин С. А., Горбанев С. А. Ожирение как фактор риска здоровью работников предприятий в Российской Арктике // Экология человека. 2021. № 5. С. 28–35.

For citing:

Syurin S. A., Gorbanev S. A. Prevalence and Correlates of Obesity in Industrial Workers in Arctic Russia. *Ecologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 5, pp. 28-35.

Введение

В последние годы в большинстве развитых и развивающихся стран мира происходит рост количества больных ожирением, имеющим, по мнению экспертов ВОЗ, характер глобальной эпидемии [8]. Ожирение относится к болезням образа жизни, в основе которого лежит энергетический дисбаланс организма при избыточном питании и низкой физической активности [5, 6, 29]. Медицинское и социальное значение ожирения обусловлено его прямой связью с формированием так называемых «болезней цивилизации», среди которых важнейшее место занимают заболевания системы кровообращения, сахарный диабет второго типа, злокачественные новообразования [8, 11, 12]. Многими исследованиями установлено, что наиболее склонны к развитию нарушений жирового обмена женщины, а также лица в возрасте более 40 лет с недостаточным уровнем физической активности на производстве и в повседневной жизни [2, 5, 6, 24, 28]. Существенно меньше изучены причины развития, распространенность и влияние ожирения на здоровье лиц более молодого возраста с повышенными энергетическими затратами организма, в частности выполняющих работы с повышенной тяжестью труда в условиях экстремально холодного климата Крайнего Севера [15, 16, 18].

Цель исследования состояла в изучении ожирения как фактора риска здоровью работников промышленных предприятий Крайнего Севера.

Методы

Исследование относится к исследованиям поперечного среза. Было проведено клиническое, лабораторное и функциональное обследование 2 474 работников горно-металлургического предприятия в Мурманской области (города Мончегорск и Заполярный), осуществляющего подземную добычу и металлургическую переработку медно-никелевых руд. Углубленные исследования были выполнены в рамках обязательного периодического медицинского осмотра лиц, работающих во вредных и опасных условиях труда [10]. Класс условий труда, в том числе его тяжесть, определялся по результатам специальной оценки условий труда. Дополнительно учитывался уровень и регулярность физических нагрузок, не связанных с выполнением производственных заданий. При этом любые виды физических нагрузок (бег, игровые виды спорта, плавание в бассейне, занятия на тренажерах), выполняемые в нерабочее время два и более раза в неделю в течение не менее 45 мин, соответствовали умеренному и высокому уровням физических нагрузок. Более редкие и менее продолжительные занятия оценивались как низкий уровень физической активности [2].

Ожирение и его степень определялись по индексу массы тела (ИМТ) [8]. Динамика формирования ожирения оценивалась по пятилетним временным периодам возраста работника и трудового стажа на данном предприятии.

Результаты исследований обработаны с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и Epi Info, v. 6.04d. Определялись t-критерий Стьюдента для независимых выборок, критерий хи-квадрат, отношение распространенностей (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ), коэффициент корреляции Пирсона (r). Цифровой материал приведен в тексте и таблицах как абсолютные значения, процентные доли, среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего арифметического ($M \pm m$). С учетом проведения попарного апостериорного сравнения групп работников критический уровень значимости нулевой гипотезы принимался равным 0,025 с учетом поправки Бонферрони.

Результаты

В числе обследованных 2 092 (84,6 %) мужчины и 382 (15,4 %) женщины, чей средний возраст составил $(38,3 \pm 0,2)$ года, а трудовой стаж — $(12,3 \pm 0,2)$ года. Степень корреляции между возрастом и стажем у обследованных была незначительной ($r = 0,487$), что делало целесообразным раздельную оценку их влияния на процессы формирования ожирения. В исследование были включены работники 39 профессий. Среди них 413 (16,7 %) слесарей-ремонтников, 305 (12,3 %) аппаратчиков-гидрометаллургов, 235 (9,5 %) электролизников водных растворов, 161 (6,5 %) машинист погрузочно-доставочных и подземных самоходных машин, 100 (4,0 %) проходчиков, 98 (4,0 %) водителей большегрузного автомобиля, по 77 (3,1 %) чистильщиков готовой продукции и машинистов крана, 70 (2,8 %) аппаратчиков карбонильного производства. Тяжесть труда у 1 066 работников соответствовала классу вредности 3.2, а у 1 408 — классу вредности 3.1.

По результатам медицинского осмотра было диагностировано 6 871 хроническое заболевание, или $(2,78 \pm 0,05)$ случая у одного работника. В структуре патологии наиболее распространенными были болезни костно-мышечной системы (2 037 случаев, или 29,6 %), глаза и его придаточного аппарата (1 064 случая, или 15,5 %) и органов дыхания (862 случая, или 12,5 %). Меньший удельный вес имели болезни системы кровообращения (9,3 %), эндокринной системы, питания и обмена веществ (8,7 %), кожи и подкожной клетчатки (6,6 %), органов пищеварения (6,0 %), мочеполовой системы (3,9 %), нервной системы (3,6 %), уха и сосцевидного отростка (2,7 %). Доля болезней всех других органов и систем (новообразования, болезни крови и органов кроветворения, инфекционные и паразитарные, травмы) составила только 1,6 %.

Ожирение (алиментарно-конституционное) было диагностировано у 436 (17,6 %) работников. У 378 (15,3 %) человек отмечалась первая степень (ИМТ 30,0–34,9), у 45 (1,8 %) — вторая (ИМТ 35,0–39,9) и у 13 (0,5 %) — третья (ИМТ ≥ 40) степень ожирения. Избыточная масса тела (ИМТ 25,1–29,9) определялась у 1 054 (42,6 %), нормальная (ИМТ

18–25) — у 981 (39,7 %), сниженная (ИМТ < 18) — у 3 (0,12 %) человек. У женщин ожирение развивалось чаще, чем у мужчин: 24,3 и 16,4 % ($p < 0,001$) соответственно.

Среди всех нозологических форм заболеваний, выявленных у обследованной группы работников, ожирение по распространенности занимало третье место (6,3 %), уступая только миопии (9,8 %) и остеохондрозу позвоночника (6,9 %). На четвертом — шестом местах находились люмбагия (6,1 %), артериальная гипертензия (4,4 %) и хронический бронхит (4,3 %).

Среди обследованных курящими были 1 175 (47,5 %) человек, у которых средний индекс курения [20] составил $(6,81 \pm 0,26)$ пачка/лет. Алкогольные напитки не употребляли 84 (3,4 %) человека. Значимого влияния курения и употребления алкоголя или отказа от него на развитие ожирения выявить не удалось. Низкий уровень физической активности в нерабочее время чаще отмечался у лиц, страдавших ожирением, чем у лиц без ожирения: 83,9 и 79,2 % соответственно ($p = 0,026$). У работников, систематически занимавшихся различными видами физических тренировок, ИМТ был ниже, чем у лиц с недостаточной физической активностью: $(25,2 \pm 0,3)$ и $(26,4 \pm 0,1)$ кг/м² ($p < 0,001$).

Анализ влияния на массу тела тяжести труда в различных профессиях показал, что среди лиц с ожирением было меньше работников с условиями труда класса 3.2 (аппаратчики карбонильного производства, электролизники водных растворов, проходчики и другие), чем у работников без ожирения (35,2 и 44,7 %, $p < 0,001$). При одинаковой тяжести условий труда ни в одной из профессий существенных различий в распространенности ожирения выявлено не было.

Развитие жировой ткани в значительной степени было связано с изменением возраста работников (табл. 1). С его повышением отмечалось постепенное снижение числа лиц с нормальной массой тела, при этом значимые различия по сравнению с наименьшей по возрасту группой работников (≤ 24 лет) возникали

при возрасте 30–34 лет ($p = 0,007$). И наоборот, при повышении возраста происходил рост количества работников с избыточной массой тела и ожирением, возрастали значения ИМТ. В первом случае различия возникали в возрасте 35–39 лет ($p = 0,012$), а во втором — в возрасте 30–34 лет ($p = 0,003$). Значения ИМТ превысили исходный уровень (≤ 24 лет) уже в возрасте 25–29 лет ($p = 0,002$). Наибольшие изменения всех показателей происходили в возрасте 30–34 и 35–39 лет. В последующих старших возрастных группах эта динамика была менее выраженной, не достигая статистически значимого уровня. Однако повышенный риск ожирения по сравнению с исходным уровнем сохранялся во всех последующих возрастных группах. В целом с увеличением возраста распространенность ожирения увеличивалась с 4,7 % (≤ 24 лет) до 32,0 % (≥ 55 лет).

Связи между продолжительностью стажа и изменениями массы тела отличались от выше представленного влияния возраста работников на динамику массы тела. Если частота ожирения постепенно увеличивалась от возрастной группы ≤ 24 лет до возраста ≥ 55 лет, то резкий рост числа работников с ожирением отмечался при стаже 6–10 лет. При стаже 6–10 лет по сравнению с исходными значениями также происходило уменьшение числа работников с нормальной массой тела ($p < 0,001$), увеличение их количества с избыточной массой тела ($p < 0,001$) и рост значений ИМТ ($p < 0,001$). Выраженность динамики всех показателей при стаже 11–15 лет снижалась по сравнению с таковой при стаже 6–10 лет. При последующем увеличении стажа изменения массы тела не были существенными (табл. 2).

Для изучения влияния ожирения на состояние здоровья работников были созданы две группы лиц: с ожирением ($n = 436$) и без ожирения ($n = 2 038$). При этом в первой группе по сравнению со второй оказались выше возраст — $(41,5 \pm 0,4)$ и $(37,6 \pm 0,2)$ года, $p < 0,001$, и продолжительность трудового стажа — $(14,8 \pm 0,4)$ и $(11,7 \pm 0,2)$ года, $p < 0,001$. Так как эти показатели существенно повышают риск

Таблица 1

Возраст и масса тела работников горно-металлургического предприятия, абс./%

Масса тела	Возраст, лет							
	≤ 24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	≥ 55
	n=170	n=385	n=460	n=380	n=342	n=411	n=225	n=101
Нормальная и сниженная	108/63,5	215/55,8	210/45,7	143/ 37,6	111/32,5	115/28,0	57/25,3	25/24,8
p_1	—	0,091	0,007	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p_2	—	0,091	0,004	0,020	0,146	0,183	0,473	0,912
Избыточная	54/31,8	141/36,6	190/41,3	164/43,2	154/45,0	197/47,9	108/48,0	46/45,5
p_1	—	0,270	0,030	0,012	0,005	<0,001	0,002	0,024
p_2	—	0,270	0,166	0,589	0,614	0,427	0,987	0,682
Ожирение	8/4,7	29/7,5	61/13,0	73/19,2	77/22,5	99/24,1	60/26,7	30/32,0
p_1	—	0,219	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p_2	—	0,219	0,008	0,020	0,275	0,745	0,376	0,571
ИМТ, кг/м ²	23,8 $\pm$ 0,3	24,9 $\pm$ 0,2	25,9 $\pm$ 0,2	26,9 $\pm$ 0,2	27,2 $\pm$ 0,2	27,4 $\pm$ 0,2	27,8 $\pm$ 0,3	28,7 $\pm$ 0,4
p_1	—	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p_2	—	0,002	<0,001	<0,001	0,289	0,480	0,158	0,072

Примечание. Значимость различий: p_1 — с возрастной группой ≤ 24 лет; p_2 — с предыдущей возрастной группой (критерий хи-квадрат).

Таблица 2

Продолжительность стажа и масса тела работников горно-металлургического предприятия, абс./%

Масса тела	Стаж, лет					
	≤ 5	6–10	11–15	16–20	21–25	> 25
	n=577	n=625	n=530	n=243	n=293	n=206
Нормальная и сниженная	337/58,4	257/41,1	183/34,5	74/30,5	80/27,3	53/25,7
P_1	—	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P_2	—	<0,001	0,022	0,265	0,423	0,696
Избыточная	193/33,4	265/42,7	239/45,1	115/47,3	143/48,8	99/48,1
P_1	—	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P_2	—	0,002	0,358	0,564	0,733	0,870
Ожирение	47/8,1	103/16,5	108/20,4	54/22,2	70/23,9	54/26,2
P_1	—	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P_2	—	<0,001	0,088	0,559	0,555	0,545
ИМТ, кг/м ²	25,0±0,2	26,6±0,2	27,1±0,2	27,5±0,3	27,8±0,3	28,3±0,5
P_1	—	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P_2	—	<0,001	0,077	0,268	0,480	0,392

Примечание. Значимость различий: p_1 — со стажевой группой ≤ 5 лет; p_2 — с предыдущей стажевой группой (критерий хи-квадрат).

формирования нарушений здоровья у работников горно-металлургических предприятий Крайнего Севера [16, 17], была проведена стандартизация обеих групп. В результате чего у работников без ожирения ($n = 1\,542$) средний возраст составил ($41,3 \pm 0,2$) года, а стаж ($14,1 \pm 0,2$) года и они не отличались от соответствующих показателей лиц с ожирением ($p = 0,538$ и $p = 0,108$).

Сравнительный анализ состояния здоровья работников горно-металлургических предприятий показал, что у лиц с ожирением отмечается большее число болезней у одного работника, чем у лиц без ожирения: ($3,40 \pm 0,12$) и ($2,80 \pm 0,06$) случая соответственно ($p < 0,001$). При проведении всех расчетов сами случаи ожирения в первой группе ($n = 436$) не учитывались.

В расчете на 100 работников ожирение сопровождалось прежде всего увеличением числа болезней эндокринной системы, нарушений питания и обмена

веществ (2,14 раза) и системы кровообращения (1,92 раза). В меньшей степени ожирение повышало число заболеваний органов пищеварения (1,28 раза) и костно-мышечной системы (1,24 раза). В структуре хронической патологии работников с ожирением больший удельный вес имели болезни эндокринной системы ($p < 0,001$) и кровообращения ($p < 0,001$), а меньший — болезни глаза и его придаточного аппарата ($p < 0,001$) (табл. 3).

У лиц с ожирением была выше распространенность заболеваний системы кровообращения ($OP = 1,62$; ДИ 1,41–1,86; $\chi^2 = 42,8$; $p < 0,001$), а также эндокринной системы, нарушений питания и обмена веществ ($OP = 2,01$; ДИ 1,48–2,74; $\chi^2 = 20,2$; $p < 0,001$). Помимо влияния ожирения на состояние здоровья работников на уровне классов заболеваний была выявлена его связь с наличием ряда важнейших нозологических форм хронических неинфекционных

Таблица 3

Состояние здоровья работников горно-металлургического предприятия при отсутствии и наличии ожирения

Класс болезней	Работники без ожирения (n=1542)			Работники с ожирением (n= 436)			p
	Случаи, абс.	Доля в структуре патологии, %	Число случаев на 100 работников	Случаи, абс.	Доля в структуре патологии, %	Число случаев на 100 работников	
Костно-мышечной системы и соединительной ткани	1420	32,9	92,1	497	33,5	114,0	0,689
Глаза и его придаточного аппарата	710	16,5	46,0	182	12,3	41,7	<0,001
Органов дыхания	588	13,6	33,7	175	11,8	40,1	0,070
Системы кровообращения	394	9,1	25,6	214	14,4	49,1	<0,001
Кожи и подкожной клетчатки	283	6,6	18,4	102	6,9	23,4	0,677
Органов пищеварения	258	6,0	16,7	93	6,3	21,3	0,691
Мочеполовой системы	182	4,2	11,8	57	3,8	13,1	0,527
Нервной системы	168	3,9	10,9	47	3,2	10,8	0,201
Уха и сосцевидного отростка	137	3,2	8,9	36	2,4	8,3	0,143
Эндокринной системы, нарушений питания и обмена веществ (без случаев ожирения)	97	2,2	6,3	59	4,0	13,5	<0,001
Болезни других органов и систем	76	1,8	4,9	22	1,5	5,0	0,471
Всего:	4313	100,0	275,3	1484	100,0	340,3	

Примечание. p — значимость различий (критерий хи-квадрат).

заболеваний. Так, ожирение было связано с большей частотой встречаемости артериальной гипертензии (ОР = 2,11; ДИ 1,72–2,59; $p < 0,001$), варикозной болезни нижних конечностей (ОР = 2,27; ДИ 1,80–2,87; $p < 0,001$) и сахарного диабета второго типа (ОР = 3,14; ДИ 1,28–7,68; $p = 0,008$).

Обсуждение результатов

По данным проведенного исследования, ожирение было выявлено у 17,6 % работников горно-металлургической промышленности Крайнего Севера, несмотря на их молодой возраст ($38,3 \pm 0,2$) года, а также повышенную тяжесть труда и влияние холодного климата места проживания, требующих дополнительных энергетических затрат организма [19, 21]. Как и у населения в целом, риск развития ожирения у данного контингента работников повышают такие факторы, как возраст (35–39 лет и более), женский пол, низкая физическая активность в нерабочее время. Тяжестью труда класса 3.2 и связанными с ней более значительными энергетическими затратами на производстве можно объяснить меньшую частоту ожирения у аппаратчиков карбонильного производства никеля, электролизников водных растворов и проходчиков.

В сравнении с данными отечественной литературы среди горняков и металлургов Крайнего Севера ожирение развивалось чаще, чем среди работников металлургического предприятия (12,2 %) [23], рабочих тяжелого неквалифицированного труда (12,8 %) и подземных горнорабочих (13,9 %) [4]. Не было существенных отличий от показателей машинистов подземной техники (14,8 %), подземных электрослесарей (15,6 %) и сталеваров металлургического предприятия (17,5 %) [4]. Более высокая распространенность ожирения, чем среди обследованного контингента работников, отмечалась среди лиц, занятых получением черновой меди (36,0 %), добычей железной руды (42,0 %) [3], работников различных промышленных производств (35,2–39,0 %) [21], женщин-работниц разных технологических участков металлургического производства (25,8 %) [7], машинистов локомотивных бригад (30,0 %) [9], водителей карьерных самосвалов апатитовых рудников в Кольском Заполярье (22,9 %) [14]. Существенно более высокая распространенность ожирения, чем среди работников горно-металлургических предприятий Крайнего Севера, наблюдалась среди рабочих железнодорожной службы металлургического предприятия, которая составляла 29,5–50,5 % [1].

Заслуживает внимания сравнение показателей распространенности ожирения среди работающих лиц в России и США, где отмечается устойчивая тенденция к ее росту. Так, в 2013–2014 годах ожирение выявлялось у 35–37,7 %, а в 2015–2016 – у 39,8 % взрослых жителей США [27, 29, 31]. Несколько ниже (27,7–33,1 %) этот показатель был в целом у всех работающих лиц [33, 34], составляя, например, у работников промышленных и строительных предприятий 30,5–31,6 % [32], а транспорта – 39,2–46,6 % [30].

Ежегодный прирост распространенности ожирения среди работников всех специальностей в 1986–2002 годах находился на уровне 0,61–0,95 % [25].

Предполагается, что важным фактором, влияющим на формирование ожирения, является снижение уровня физических нагрузок на современном производстве из-за механизации и автоматизации многих трудоемких технологических процессов. Так, показано, что повышенный риск возникновения ожирения создает снижение ежедневного уровня физических нагрузок на производстве на 100 ккал и, наоборот, включение в трудовые процессы подъема и перемещения грузов снижает ИМТ на 2,4 % [26]. У горняков Крайнего Севера, тяжесть труда которых соответствует классу 3.2, частота ожирения снижается на 5,5 % по сравнению с работниками, имеющими условия труда класса 3.1 [16].

Нуждается в объяснении установленный факт выраженного увеличения массы тела у работников горно-металлургической промышленности, возникающий при стаже 6–10 лет. Также обращают на себя внимание значительные различия (в 2–3 раза) в частоте выявления ожирения у обследованных групп промышленных рабочих в различных регионах России, в том числе имеющих сходные условия по тяжести труда [3, 4, 7, 22]. Тем не менее можно говорить о том, что распространенность ожирения среди работников горно-металлургических предприятий Крайнего Севера находится на нижних границах российских показателей. Изучая проблему ожирения у работающего населения, необходимо помимо особенностей каждой профессии обращать внимание и на другие факторы. В их числе могут быть продолжительность периодов труда и отдыха, чередование рабочих смен в дневное и ночное время суток, психологическое состояние работника, качественный состав пищи, генетическая обусловленность возникновения нарушений липидного обмена и другие [24, 25, 34].

С позиций профилактической медицины принципиально важно учитывать, что ожирение повышает риск развития у работников горно-металлургических предприятий Крайнего Севера болезней органов кровообращения и эндокринной системы, прежде всего таких «болезней цивилизации», как артериальная гипертензия и сахарный диабет второго типа. В данной работе выявлен меньший уровень риска развития при ожирении заболеваний глаза, причина которого не очевидна и требует изучения. В целом результаты исследования показывают необходимость при проведении всех оздоровительных мероприятий уделять внимание вопросам здорового питания, которое по калорийности должно соответствовать энергетическим затратам в условиях современного производства и климата районов Крайнего Севера.

Выводы

1. Распространенность ожирения у лиц, занятых в горно-металлургической промышленности Крайнего Севера (17,6 %), находится на нижних границах со-

ответствующих показателей работников различных предприятий России (12,2–42,0 %).

2. В структуре патологии работников горно-металлургических предприятий Крайнего Севера ожирение занимает третье место (6,3 %), уступая только миопии (9,8 %) и остеохондрозу позвоночника (6,9 %). Вероятность развития ожирения определяется рядом демографических, поведенческих и профессиональных факторов.

3. Ожирение ухудшает состояние здоровья работников горно-металлургических предприятий Крайнего Севера, повышая риск возникновения болезней системы кровообращения и эндокринной системы, в том числе артериальной гипертензии и сахарного диабета второго типа.

4. Необходима научно обоснованная коррекция режима питания работников предприятий Крайнего Севера с достижением баланса между его калорийностью и уровнем энергетических затрат организма в условиях современного производства и охлаждающего климата региона.

Авторство

Сюрин С. А. осуществил получение, статистический анализ и интерпретацию данных, анализ источников литературы, написание текста статьи; Горбанев С. А. внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, редактирование текста статьи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сюрин Сергей Алексеевич – ORCID 0000-00030275-0553; SPIN 4061-7858

Горбанев Сергей Анатольевич – ORCID 0000-00025840-4185; SPIN9271-9456.

Список литературы / References

1. Алексеева Т. С., Скрипченко А. Е., Огарков М. Ю., Янкин М. Ю. Влияние характера профессиональной деятельности на распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников железнодорожного цеха // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 5 (2). С. 236–239.

Alekseeva T. S., Skripchenko A. E., Ogarkov M. Yu., Yankin M. Yu. The influence of the nature of professional activity on the prevalence of risk factors for cardiovascular diseases among railway workers. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2013, 5 (2), pp. 236-239. [In Russian]

2. Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Бойцов С. А. Методические рекомендации: Обеспечение физической активности у граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. М., 2015. 95 с.

Bubnova M. G., Aronov D. M., Boytsov S. A. *Ensuring physical activity in citizens with health restrictions. Guidelines*. 2015, 95 p. [In Russian]

3. Мажеева Т. В., Дубенко С. Э., Погожева А. В., Хотимченко С. А. Характеристика питания и пищевого статуса у рабочих различных промышленных предприятий Свердловской области // *Вопросы питания*. 2018. № 87 (1). С. 72–78.

Mazhaeva T. V., Dubenko S. E., Pogozheva A. V., Hotimchenko S. A. Characteristics of nutrition and nutritional status of workers at various industrial enterprises of the

Sverdlovsk region. *Voprosy pitaniya* [Problems of nutrition]. 2018, 87 (1), pp. 72-78. [In Russian]

4. Максимов С. А., Скрипченко А. Е. Ожирение в профессиональных группах Западной Сибири: сравнение с представительными общероссийскими данными // *Ожирение и метаболизм*. 2013. № 10 (1). С. 32–36.

Maksimov S. A., Skripchenko A. E. Obesity in professional groups of Western Siberia: comparison with representative all-Russian data. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and metabolism]. 2013, 1, pp. 32-36. [In Russian]

5. Меньшикова Л. В., Бабанская Е. Б. Половозрастная эпидемиология ожирения // *Ожирение и метаболизм*. 2018. № 15 (2). С. 17–22.

Menshikova L. V., Babanskaya E. B. Age and sex epidemiology of obesity. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and metabolism]. 2018, 15 (2), pp. 17-22. [In Russian]

6. Морбидное ожирение / под ред. И. И. Дедова. М.: МИА, 2014. 608 с.

Morbid obesity. Ed. by I. I. Dedov. Moscow, 2014, 608 p. [In Russian]

7. Москалюк И. В., Сакун Н. Н., Шуляк Н. И. Анализ и профилактика профессиональных заболеваний на предприятиях металлургической и горно-химической промышленности // *Вісник НТУ. Серія: Нові рішення в сучасних технологіях*. 2013. № 70 (1043). С. 138–143.

Moskalyuk I. V., Sakun N. N., Shulyak N. I. Analysis and prevention of occupational diseases at the enterprises of the metallurgical and mining and chemical industries. *Visnyk NTU. Seriya: Novi rishennya v suchasnyh tekhnologiyah* [Bulletin of NTU. Series: New solutions in modern technologies]. 2013, 70 (1043), pp. 138-143. [In Russian]

8. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. ВОЗ, март 2020 г. URL: <http://https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 15.03.20).

Obesity and overweight. News bulletin. WHO, March 2020. Available at: <http://https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed: 15.03.2020). [In Russian]

9. Осипова И. В., Пырикова Н. В., Антропова О. Н., Зальцман А. Г., Калинина И. В., Бондарева Ю. Б. Междисциплинарный подход к оценке метаболического синдрома у работников локомотивных бригад // *Медицина труда и промышленная экология*. 2015. № 1. С. 38–43.

Osipova I. V., Pyrikova N. V., Antropova O. N., Zaltsman A. G., Kalinina I. V., Bondareva Yu. B. An interdisciplinary approach to the assessment of metabolic syndrome in locomotive crew workers. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015, 1, pp. 38-43. [In Russian]

10. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 18.05.2020) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.10.2011 № 22111) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.07.2020) // *Российская газета* — федеральный выпуск № 243 (5619) от 28 октября 2011 г.

Order of the Ministry of Healthcare and Social Development of Russia dated 04/12/2011 N 302n (as amended on 05/18/2020) «On approval of lists of harmful and (or)

hazardous production factors and works, during which mandatory preliminary and periodic medical surveys (examinations) are carried out, and the Procedure for conducting mandatory preliminary and periodic medical surveys (examinations) of workers engaged in heavy work and in work with harmful and (or) hazardous working conditions «(Registered in the Ministry of Justice of Russia on October 21, 2011 N 22111) (as amended and supplemented, entered into force from 07/01/2020). *Rossiiskaia gazeta - federal'nyi vypusk* [Russian newspaper - Federal Issue] No. 243 (5619) dated October 28, 2011.

11. Разина А. О., Руненко С. Д., Ачкасов Е. Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире // Вестник Российской академии медицинских наук. 2018. № 71 (2). С. 154–159.

Razina A. O., Runenko S. D., Achkasov E. E. The problem of obesity: current trends in Russia and in the world. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2018, 71 (2), pp. 154-159. [In Russian]

12. Самородская И. В. Ожирение: оценка и тактика ведения. СПб.: СпецЛит, 2016. 109 с.

Samorodskaya I. V. *Ozhirenie: otsenka i taktika vedeniya* [Obesity: assessment and tactics of management]. Saint-Petersburg, 2016, 109 p.

13. Скрипаль Б. А. Профессиональная заболеваемость, ее особенности на предприятиях горно-химического комплекса Кольского Заполярья // Экология человека. 2008. № 10. С. 26–30.

Skripal B. A. Occupational morbidity, its features on enterprises of mining and chemical complex in Kola polar region. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2008, 10, pp. 26-30. [In Russian]

14. Сюрин С. А., Агейкина Р. А., Скрипаль Б. А., Михалева В. С. Абдоминальное ожирение и метаболический синдром у водителей большегрузного внутрикарьерного транспорта // Здоровье населения и среда обитания. 2012. № 7 (232). С. 39–41.

Syurin S. A., Ageykina R. A., Skripal B. A., Mikhaleva V. S. Abdominal obesity and metabolic syndrome in drivers of heavy open pit trucks. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya* [Public Health and Life Environment]. 2012, 7 (232), pp. 39-41. [In Russian]

15. Сюрин С. А., Шилов В. В. Нарушения липидного обмена как фактор риска развития хронической респираторной патологии у работников никелевой промышленности // Здоровье населения и среда обитания. 2014. № 8. С. 18–21.

Syurin S. A., Shilov V. V. Disorders of lipid metabolism as a risk factor for the development of chronic respiratory pathology in workers in the nickel industry. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya* [Public Health and Life Environment]. 2014, 8, pp. 18-21. [In Russian]

16. Сюрин С. А., Горбанев С. А. Ожирение у горняков северных рудников: распространенность, факторы риска, клиническое значение // Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 5 (302). С. 54–56.

Syurin S. A., Gorbanev S. A. Obesity in northern miners: prevalence, risk factors, clinical significance. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya* [Public Health and Life Environment]. 2018, 5, pp. 54-56. [In Russian]

17. Сюрин С. А., Сорокин Г. А. Оценка возрастной и стажевой динамики риска нарушений здоровья у горняков Арктической зоны России // Гигиена и санитария. 2018. № 97 (12). С. 1198–1202.

Syurin S. A., Sorokin G. A. Assessment of age and length dynamics of health risk problems among miners in the

Arctic zone of Russia. *Gigiena i Sanitariya*. 2018, 97 (12), pp. 1198-1202. [In Russian]

18. Сюрин С. А., Горбанев С. А. Избыточная масса тела и ожирение у металлургов Арктики: распространенность, причины развития, клиническое значение // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 10 (319). С. 11–15.

Syurin S. A., Gorbanev S. A. Overweight and obesity in Arctic metallurgists: prevalence, causes of development, clinical significance. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya* [Public Health and Life Environment]. 2019, 10 (319), pp. 11-15. [In Russian]

19. Хаснулин В. И., Хаснулин П. В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. 2012. № 1. С. 4–11.

Khasnulin V. I., Khasnulin P. V. Modern ideas about the mechanisms of formation of northern stress in humans in high latitudes. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2012, 1, pp. 4-11. [In Russian]

20. Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей / под ред. А. Г. Чучалина. М., 2004. 61 с.

Chronic obstructive pulmonary disease. Guide for physicians. Ed. by A. G. Chuchalin. Moscow, 2004, 61 p. [In Russian]

21. Чащин В. П., Гудков А. Б., Попова О. Н., Одланд Ю. О., Ковшов А. А. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике // Экология человека. 2014. № 1. С. 3–12.

Chashchin V. P., Gudkov A. B., Popova O. N., Odland Yu. O., Kovshov A. A. Description of the main risk factors for health disorders of the population living in the territories of active nature management in the Arctic. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2014, 1, pp. 3-12. [In Russian]

22. Чиркова И. А., Дубенко С. Э. Риски для здоровья, связанные с пищевым поведением рабочих промышленных предприятий // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2015. № 2 (53). С. 120–122.

Chirkova I. A., Dubenko S. E. Health risks associated with the food behavior of industrial workers. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* [Bulletin of the Ural medical academic science]. 2015, 2 (53), pp. 120-122. [In Russian]

23. Яшин Д. А., Калев О. Ф., Калева Н. Г., Яшина М. М. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди работников промышленного предприятия по данным многолетних исследований // Казанский медицинский журнал. 2012. № 93 (3). С. 529–532.

Yashin D. A., Kalev O. F., Kaleva N. G., Yashina M. M. The prevalence of overweight and obesity among workers at an industrial enterprise according to the data of many years of research. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2012, 93 (3), pp. 529-532. [In Russian]

24. Barlin H., Mercan M. A. Occupation and obesity: effect of working hours on obesity by occupation groups. *Applied Economics and Finance*. 2016, 3 (2), pp. 179-185. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/295878085> (accessed: 25.01.2019).

25. Caban A. J., Lee D. J., Fleming L. E., Gómez-Marín O., LeBlanc W., Pitman T. Obesity in US workers: The National Health Interview Survey, 1986 to 2002. *American Journal of Public Health*. 2005, 95 (9), pp. 1614-1622. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051934/> (accessed: 11.02.2020).

26. Church T. S., Thomas D. M., Tudor-Locke C., Katzmarzyk P. T., Earnest C. P., Rodarte R. Q. et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One*. 2011, 6 (5), e19657. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.ne.0019657> (accessed: 25.01.2019).

27. Flegal K. M., Kruszon-Moran D., Carroll M. D., Fryar C. D., Ogden C. L. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016, 315 (21), pp. 2284-2291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272580> (accessed: 06.06.2019).

28. Fock K. M., Khoo J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013, 28 (Supl. 4), pp. 59-63 (accessed: 10.01.2019).

29. Fruh S. M. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *American Association of Nurse Practitioners*. 2017, 29 (S1), pp. S3-S14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29024553> (accessed: 10.06.2019).

30. Gu Ia. K., Charles L. E., Bang K. M., Ma C. C., Andrew M. E., Violanti J. M. et al. Prevalence of obesity by occupation among US workers. The National health interview survey 2004-2011. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2014, 56 (5), pp. 516-528.

31. Hales C. M., Carroll M. D., Fryar C. D., Ogden C. L. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015-2016. NCHS data brief, no 288. Hyattsville, MD,

National Center for Health Statistics, 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db288> (accessed: 11.02.2020).

32. Jackson C. L., Wee C. C., Hurtado D. A., Kawachi I. Obesity trends by industry of employment in the United States, 2004 to 2011. *BMC Obesity*. 2016, 3, pp. 20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4818929> (accessed: 25.01.19).

33. Kudel I., Huang J. C., Ganguly R. Impact of Obesity on Work Productivity in Different US Occupations. Analysis of the National Health and Wellness Survey 2014 to 2015. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2018, 60 (1), pp. 6-11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5770108/> (accessed: 11.02.2020).

34. Luckhaupt S. E., Cohen M. A., Li J., Calvert G. M. Prevalence of obesity among U. S. workers and associations with occupational factors. *American Journal of Preventive Medicine*. 2014, 46 (3), pp. 237-248.

Контактная информация:

Сюрин Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела исследований среды обитания и здоровья населения в Арктической зоне Российской Федерации ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья»

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, 2-я Советская улица, д. 4

E-mail: kola.reslab@mail.ru

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬГИНАТСОДЕРЖАЩЕГО БИОГЕЛЯ ИЗ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ В СИСТЕМЕ МЕР ПО СОХРАНЕНИЮ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ЛАБОРАТОРНОГО ПРОФИЛЯ

© 2021 г. ¹А. А. Важенина, ¹Л. В. Транковская, ¹Н. Г. Плехова, ¹С. В. Зиновьев,
¹О. В. Переломова, ²Н. М. Аминина

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток; ²Тихоокеанский филиал ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства и океанографии», г. Владивосток

Цель: изучение эффективности применения альгинатсодержащего биогеля из бурых водорослей по сохранению здоровья работников испытательных лабораторий Роспотребнадзора с вредными условиями труда.

Методы: Экспериментальное неконтролируемое исследование. Изучено состояние здоровья 43 работников лабораторного профиля без вредных привычек в возрасте от 24 до 75 лет, давших согласие на добровольное участие, с применением цитологических и цитогенетических методов в два этапа: до и после приёма альгинатсодержащего биогеля из бурых водорослей, в качестве которого использован специализированный пищевой продукт «Ламиналь (биогель из морской капусты)». Оценивались клетки в мазках буккального эпителия, окрашенные ализарином красным С, с привлечением флуоресцентной микроскопии, вычислением цитохимического коэффициента, количественным выражением особенностей строения ядра, цитоплазмы и степени дифференцировки клеток.

Результаты: Получено клиничко-лабораторное подтверждение стабилизации клеточных элементов буккального эпителия. Выявлено отсутствие цитотоксических эффектов, отмечено статистически значимое снижение в 4 раза ($p < 0,001$) количества эпителиоцитов с ядерной патологией (клетки с микроядрами, включая безъядерные), зафиксировано существенное снижение ($p < 0,001$) количества клеток с признаками ороговения по окончании приёма Ламиналя по схеме: до начала трудовой смены за 30 мин до принятия пищи по 30 г биогеля в течение четырех рабочих недель, у работников испытательных лабораторий санитарно-гигиенического и микробиологического профиля.

Выводы: применение специализированного пищевого продукта «Ламиналь (биогель из морской капусты)» может иметь потенциал в качестве одной из мер профилактики для нивелирования неблагоприятного воздействия вредных производственных факторов и коррекции состояния эпителия слизистой оболочки полости рта у работников испытательных лабораторий.

Ключевые слова: работники испытательных лабораторий, производственные факторы, состояние здоровья, буккальный эпителий, профилактика, биогель из бурых водорослей

ALGINATE-CONTAINING BIOGEL FROM BROWN ALGAE AS A POTENTIAL HEALTH PREVENTION AGENT FOR TEST LABORATORY EMPLOYEES

¹A. A. Vazhenina, ¹L. V. Trankovskaya, ¹N. G. Plekhova, ¹S. V. Zinov'ev,
¹O. V. Perelomova, ²N. M. Aminina

¹Vladivostok State Medical University, Vladivostok; ²Pacific branch of the Russian Federal Research Institute of Fisheries and Oceanography, Vladivostok, Russia

Aim: To assess the effectiveness of alginate-containing biogel as a health prevention agent for employees of test laboratories with chemical and biological occupational hazards.

Methods: An experimental non-controlled study. The sample consisted of 43 healthy non-smoking volunteers aged 24-75 years who were examined before and after taking 30 gram of the food supplement «Laminal (biogel from algae)» during 4 weeks. Cells in smears of buccal epithelium stained with alizarin red C, used fluorescence microscopy were studied. We assessed cells differentiation degrees, cytochemical coefficients and quantified structural features of the nuclei and cytoplasm.

Results: We observed stabilization of the cellular elements of buccal epithelium after the use of Laminal with no cytotoxic effects. The number of pathological epithelial cells significantly decreased ($p < 0.001$). The number of cells with signs of keratinization also decreased over the study period ($p < 0.001$).

Conclusions: The studied food supplement «Laminal (seaweed biogel)» has a potential to mitigate occupational hazards on the oral epithelium among laboratory workers.

Key words: Workers of test laboratory, production factors, health condition, buccal epithelium, prevention, biogel from brown algae

Библиографическая ссылка:

Важенина А. А., Транковская Л. В., Плехова Н. Г., Зиновьев С. В., Переломова О. В., Аминина Н. М. Оценка эффективности применения альгинатсодержащего биогеля из бурых водорослей в системе мер по сохранению здоровья работников лабораторного профиля // Экология человека. 2021. № 5. С. 36–43.

For citing:

Vazhenina A. A., Trankovskaya L. V., Plekhova N. G., Zinov'ev S. V., Perelomova O. V., Aminina N. M. Alginate-Containing Biogel from Brown Algae as a Potential Health Prevention Agent for Test Laboratory Employees. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 5, pp. 36-43.

Введение

Профессиональная деятельность, осуществляемая во вредных условиях труда, является одним из ведущих факторов ухудшения здоровья работающего населения и способствует снижению темпов социально-экономического развития страны [9].

Выполнение основных трудовых функций сотрудниками испытательных лабораторий учреждений Роспотребнадзора сопряжено с воздействием совокупности вредных факторов производственной среды и трудового процесса, что обусловлено работой, предполагающей длительный контакт с патогенными биологическими агентами I–IV групп и/или химическими веществами 1–4 классов опасности в течение рабочей смены [7, 11]. Проведена комплексная гигиеническая оценка условий труда работников испытательного лабораторного центра (ИЛЦ) на примере Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае». Установлено, что к числу вредных производственных факторов, влияющих на работников санитарно-гигиенического профиля, относится химический фактор, на работников микробиологического профиля — биологический и тяжесть трудового процесса, условия труда согласно Р.2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» отнесены к вредным 3-го класса 1-й и 3-й степени, соответственно [6]. Известно, что вредный класс условий труда, в зависимости от степени превышения гигиенических нормативов, оказывает неблагоприятное действие на организм человека от маловыраженных функциональных изменений до стойких нарушений со стороны органов и систем, способствует росту и развитию производственно обусловленной патологии [14, 21, 22]. Действительно, в результате анализа заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ) за трёхлетний период выявлен её средний уровень у работников ИЛЦ (по шкале Е. Л. Ноткина; количество болевших лиц $(50,1 \pm 1,43) \%$; число случаев заболеваемости с ВУТ на 100 работающих $(80,8 \pm 2,21)$ случаев; число дней заболеваемости с ВУТ на 100 работающих $(805,4 \pm 0,87)$ дня). Доказано, что болезни органов дыхания у рассматриваемого контингента относятся к профессионально обусловленным (относительный риск (relative risk) $RR = 2,8$, этиологическая доля (etiological fraction) $EF = 64,3 \%$, $\chi^2 = 43,93$, $p < 0,001$). Выявлено существенное влияние стажа работы в профессии и класса условий труда по химическому и биологическому фактору на среднюю длительность одного случая временной нетрудоспособности по болезни среди специалистов санитарно-гигиенического и микробиологического профиля [5].

Научный интерес представляет изучение нарушений здоровья работников ИЛЦ, связанных с

влиянием неблагоприятных факторов рабочей среды, обладающих свойствами химического и биологического воздействия на организм, с применением клинико-лабораторных методов. В настоящее время широкое применение нашли неинвазивные и нетравматичные методы донозологической диагностики, в том числе цитоморфологические и цитогенетические исследования буккального эпителия (БЭ) [3, 13].

Полученные ранее данные о комплексной оценке условий труда и состоянии здоровья работников ИЛЦ послужили основой для научного обоснования и выработки системы мер профилактики, одним из элементов которой является применение специализированных пищевых продуктов, обладающих протекторными свойствами и повышающими общую сопротивляемость организма работающим к внешним воздействиям рабочей среды. В настоящее время на территории Дальнего Востока налажен масштабный выпуск альгинатсодержащих биогелей из бурых морских водорослей, применение которых направлено на повышение защитных механизмов физиологических барьеров организма работников (кожа, слизистая желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей), на регуляцию процессов биотрансформации и выведения из организма токсичных веществ, нормализацию функции органов и систем, усиление антиоксидантной функции [2]. Изложенное определило актуальность и цель исследования, которая заключалась в изучении и оценке эффективности применения альгинатсодержащего биогеля из бурых водорослей в системе мер по сохранению здоровья работников испытательных лабораторий Роспотребнадзора, осуществляющих трудовую деятельность во вредных условиях труда, обусловленных химическим и биологическим факторами.

Методы

Исследование проведено на рабочих местах в микробиологической лаборатории (МБЛ) и в отделе санитарно-гигиенических лабораторных исследований (СГЛИ) ИЛЦ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае» с применением гигиенических, клинико-лабораторных, статистических методов и демонстрирует один из фрагментов научного изыскания по обоснованию мер профилактики нарушений состояния здоровья работников испытательных лабораторий учреждений Роспотребнадзора. Дизайн исследования — неконтролируемое экспериментальное исследование. Общее число участников — 43 человека, 41 женщина и 2 мужчин без вредных привычек, в возрасте от 24 до 75 лет, 13 специалистов МБЛ и 30 специалистов отдела СГЛИ: врачи и специалисты с высшим образованием (врачи-бактериологи, врачи по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям, биологи, химики-эксперты, инженеры по охране окружающей среды), средний медицинский персонал (фельдшеры-лаборанты, лаборанты), а также младший медицинский персонал

(санитарки), на рабочих местах которых условия труда были отнесены к вредным 3-го класса 1-й и 3-й степени [6]. Работники перечисленных профессиональных групп составили парные сравнимые совокупности, все обследованные были проинформированы о цели и задачах работы, получено их добровольное согласие на участие и обработку персональных данных. Возрастные категории трудящихся включали 19 человек возрастных групп 60 лет и более и 50–59 лет со стажем работы более 25 лет; 14 человек возраста 30–39, 40–49, 50–59 лет со стажем работы 15–19 лет; 3 сотрудника 30–39, 40–49 лет со стажем в профессии 10–14 лет и 7 человек, относящихся к разряду молодых специалистов, в возрасте 25–29 лет со стажем работы до 5 лет.

Программа исследования состояния здоровья работников ИЛЦ предусматривала изучение клеток БЭ слизистой оболочки полости рта в два этапа: до и после приёма альгинатсодержащего биогеля из бурых водорослей (ламинария японская (*Laminaria japonica*) — специализированного пищевого продукта для диетического профилактического и диетического лечебного питания «Ламиналь (биогель из морской капусты)» (свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.004.E.005810.04.15; свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.004.E.001216.04.19 от 03.04.2019). Выбор схемы применения определён с учётом рекомендаций разработчика: приём в профилактических целях осуществлялся до начала трудовой смены, натошак, за 30 мин до принятия пищи по 30 г биогеля (2 столовых ложки), допускалось разведение с 1–2-кратным количеством воды с добавлением по вкусу соков, сиропов [1]. Продолжительность наблюдения составила четыре рабочих недели.

Одномоментный забор биологического материала — клеток БЭ — производился при помощи шпателя с последующим переносом на предметное стекло и высушиванием на открытом воздухе в течение 3–5 мин, фиксацией 96 % этиловым спиртом. От каждого участника изучалось не менее 100 клеток до и после приёма биогеля. Цитологические и цитогенетические исследования реализованы на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Тихоокеанского государственного медицинского университета (заведующий — д. б. н. Н. Г. Плехова).

Окрашивание клеток БЭ выполняли по методу Папаниколау, позволяющего оценить степень созревания цитоплазмы и состояние хроматина ядер. Цитогенетическое исследование буккальных эпителиоцитов предусматривало изучение ядерных aberrаций, а именно особенности состояния хроматина клеток по оптической плотности окрашенного ядра, подсчёт количества клеток с микроядрами и безъядерных клеток. С этой целью использовали метод окрашивания спиртовым раствором 5 % ализаринового красного С [16, 20]. Данный краситель

обладает ДНК-интеркалирующими свойствами и позволяет цитохимически оценить механизм развития ядерной патологии в буккальных эпителиоцитах. Микроскопирование препаратов выполнено при помощи прямого микроскопа CX41, оснащенного цифровой камерой (Olympus, Япония). Морфометрическую обработку изображений осуществляли с применением программы Image J 4.1. В препаратах исследовалось 100 клеток буккального эпителия до и после приёма продукта переработки бурых морских водорослей. Значение каждого показателя вычисляли не менее чем в 20 полях зрения. Морфометрическую обработку полученных изображений проводили с использованием пакета программ AxioVision 4.8.1. Морфометрический анализ состоял из определения площади ядра и цитоплазмы и ядерно-цитоплазматического соотношения. Флуоресцентную микроскопию окрашенных препаратов выполняли с помощью сканирующего конфокального микроскопа (Zeiss LSM 710, Германия) в диапазоне спектра поглощения длин волн от 400 до 680 нм под иммерсионным объективом $\times 100$.

В препарате изучали 100 клеток, после чего рассчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК) по формуле:

$$\frac{1 \text{ балл} \times N + 2 \text{ балла} \times N + 3 \text{ балла} \times N + 4 \text{ балла} \times N + 5 \text{ баллов} \times N}{100},$$

где: N — количество клеток; 1 балл — клетки, не флуоресцирующие в диапазоне 580–680 нм; 2 балла — клетки со слабо флуоресцирующей в диапазоне 580–680 нм по периферии цитоплазмы, свечение 90 % площади ядра и перинуклеарной зоны в диапазоне 400–580 нм; 3 балла — клетки с флуоресцирующими в диапазоне 400–580 нм ядром и цитоплазматическими структурами, область свечения 580–680 нм; 4 балла — клетки с флуоресцирующими ядром и внутриклеточными цитоплазматическими структурами в диапазоне 580–680 нм; 5 баллов — клетки с интенсивно флуоресцирующими ядрами и цитоплазмой в диапазоне 580–680 нм.

Статистическая обработка материалов производилась с помощью программного обеспечения STATISTICA 13 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2010). Deskриптивные статистики представлены как: $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка средней величины. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. Все сравнимые массивы данных имели нормальное распределение, выполнялось условие равенства дисперсий. Статистически значимое различие в группе между количественными параметрами оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента. Для исследования связей между признаками применяли коэффициент корреляции Пирсона (r). Критическое значение уровня статистической значимости (p) при

проверке статистических гипотез принималось равным 0,05 [12].

Результаты

Показатели цитоморфологических исследований, полученные по завершении приёма биогеля (табл. 1), указывают на статистически значимое уменьшение размеров ядра и ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) ($p < 0,001$), а также увеличение площади цитоплазмы (в 1,3 раза; $p < 0,001$). Результаты цитогенетических исследований подтверждают данные морфометрии (табл. 2). Анализ динамики содержания микроядер в клетках БЭ продемонстрировал статистически значимое снижение (в 4 раза; $p < 0,001$) количества эпителиоцитов с ядерной патологией (клетки с микроядрами, включая безъядерные) после приёма продукта переработки бурых водорослей.

Таблица 1

Показатели морфометрии клеток буккального эпителия до и после приёма альгинатсодержащего биогеля из бурых водорослей у работников испытательного лабораторного центра ($M \pm m$, $n = 43$)

Показатель	До приёма	После приёма
Цитоплазма, $\mu\text{м}^2$	$49,93 \pm 0,57$	$63,48 \pm 0,84$
Ядро, $\mu\text{м}^2$	$10,12 \pm 0,06$	$9,45 \pm 0,06$
Ядерно-цитоплазматическое отношение	$0,20 \pm 0,002$	$0,15 \pm 0,002$

Примечание для табл. 1–3: уровень значимости различий $p < 0,001$.

Таблица 2

Содержание микроядер в клетках буккального эпителия до и после приёма альгинатсодержащего биогеля из бурых водорослей у работников испытательного лабораторного центра ($M \pm m$, $n = 43$)

Показатель, %	До приёма	После приёма
Количество не флуоресцирующих в диапазоне 580–680 нм клеток	$27,09 \pm 0,64$	$19,64 \pm 0,29$
Количество клеток с флуоресцирующим в диапазоне 400–580 нм ядром	$72,91 \pm 0,62$	$80,36 \pm 0,29$
Общее количество клеток с микроядрами	$4,96 \pm 0,10$	$1,20 \pm 0,06$
Безъядерные клетки с микроядрами	$0,35 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,01$

Проанализированы данные флуоресцентной микроскопии препаратов, окрашенных ализарином красным С, значения среднего цитохимического коэффициента, количественное выражение особенностей строения ядра, цитоплазмы и степень дифференцировки клеток (табл. 3). По окончании приёма биогеля из бурых водорослей установлено существенное повышение количества ($p < 0,001$) высокоспециализированных клеток БЭ. Средний цитохимический коэффициент превышал таковой для клеток до приёма биологически активного компонента. Приведённые характеристики свидетельствуют о снижении цитотоксического потен-

Таблица 3

Цитохимическая характеристика клеток буккального эпителия, окрашенных ализариновым красным С, до и после приёма альгинатсодержащего биогеля из бурых водорослей у работников испытательного лабораторного центра ($M \pm m$, $n = 43$)

Количество клеток, %	До приёма	После приёма
1 балл — клетки с отсутствием свечения	$10,49 \pm 0,24$	$6,97 \pm 0,24$
2 балла — клетки со слабо флуоресцирующей в диапазоне 580–680 нм по периферии цитоплазмы, свечение 90 % площади ядра и перинуклеарной зоны в диапазоне 400–580 нм	$25,74 \pm 0,22$	$18,41 \pm 0,45$
3 балла — клетки с флуоресцирующими в диапазоне 400–580 нм ядром и цитоплазматическими структурами, область свечения 580–680 нм	$21,46 \pm 0,22$	$14,90 \pm 0,44$
4 балла — клетки с флуоресцирующими ядром и внутриклеточными цитоплазматическими структурами в диапазоне 580–680 нм	$20,37 \pm 0,13$	$29,80 \pm 0,31$
5 баллов — клетки с интенсивно флуоресцирующими ядрами и цитоплазмой в диапазоне 580–680 нм	$21,95 \pm 0,32$	$29,92 \pm 0,36$
Средний цитохимический коэффициент	$3,18 \pm 0,01$	$3,55 \pm 0,02$

циала клеток БЭ у работников ИЛЦ по завершении четырех недель приёма Ламиналя.

Изучен качественный и количественный клеточный состав БЭ в процентном соотношении, отражающий степень дифференцировки и созревания клеток эпителия до и после приёма биогеля (табл. 4). Согласно общепринятой цитологической классификации [4] в эпителии слизистой оболочки полости рта выделяют базальные, парабазальные, промежуточные и поверхностные клетки, а в участках, подвергающихся ороговению — также и роговые чешуйки. Зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение количества клеток промежуточного слоя в БЭ обследуемых после приёма альгинатсодержащего биогеля из бурых водорослей. Кроме того, у этих лиц зафиксировано существенное снижение ($p < 0,001$) количества клеток с признаками ороговения после 4 недель приёма биогеля из морской капусты.

Таблица 4

Количество клеток различной степени дифференцировки буккального эпителия до и после приёма альгинатсодержащего биогеля из бурых водорослей у работников испытательного лабораторного центра ($M \pm m$, $n = 43$)

Слой плоского буккального эпителия, %	До приёма	После приёма
Парабазальный	$0,01 \pm 0,006$	$0,07 \pm 0,01$
Промежуточный	$94,76 \pm 0,03$	$96,69 \pm 0,06$
Поверхностный	$3,49 \pm 0,04$	$2,56 \pm 0,05$
Роговые чешуйки	$1,71 \pm 0,02$	$0,66 \pm 0,05$

Исследованы взаимосвязи условий труда, возраста, стажа работы и цитологическими показателями у работников ИЛЦ до приёма альгинатсодержащего продукта из бурых водорослей. Установлены: обратная зависимость между возрастом работников и количеством клеток с нефлуоресцирующими ядрами, соответствующих одному баллу ($r = -0,31$, $p = 0,041$), сильная обратная связь между площадью цитоплазмы и ЯЦО ($r = -0,87$, $p < 0,001$), прямые корреляции между размерами ядра и цитоплазмы ($r = 0,41$, $p = 0,009$), обратная сильная связь между числом клеток с флуоресцирующими и нефлуоресцирующими ядрами ($r = -0,93$, $p < 0,001$), разнонаправленные корреляции между количеством клеток с флуоресцирующим ядром, клетками с микроядрами и содержанием безъядерных клеток с микроядрами ($r = -0,31$, $p = 0,043$, $r = 0,30$, $p = 0,047$ соответственно). Обнаружены: прямые связи между клетками с нефлуоресцирующими ядрами и комбинацией веществ (азотная кислота; серная кислота; этановая кислота+ (уксусная кислота); гидрохлорид), превышающей гигиенические нормативы ($r = 0,31$, $p = 0,044$), корреляции между содержанием безъядерных клеток с микроядрами и классом условий труда (3-й класс 1-й и 3-й степени) основных профессиональных групп ИЛЦ ($r = 0,31$, $p = 0,042$).

Рассмотрены корреляции условий труда, возраста, стажа работы и показателей состояния БЭ у работников ИЛЦ после приёма продукта переработки бурых водорослей. Установлены: обратная сильная зависимость между клетками с флуоресцирующими и нефлуоресцирующими ядрами ($r = -0,99$, $p < 0,001$), значимая обратная связь средней силы между клетками с микроядрами и безъядерными клетками с микроядрами ($r = -0,67$, $p < 0,001$), однонаправленные статистически значимые связи между содержанием клеток с микроядрами и клетками с флуоресцирующими и нефлуоресцирующими ядрами ($r = -0,37$, $p = 0,025$, $r = -0,40$, $p = 0,011$ соответственно), статистически существенная прямая корреляция средней силы между общим числом клеток с микроядрами и комбинацией веществ (азотная кислота; серная кислота; этановая кислота+ (уксусная кислота); гидрохлорид), фактическая концентрация $1,21 \text{ мг/м}^3$ ($r = 0,39$, $p = 0,012$), обратная связь средней силы между безъядерными клетками с микроядрами и комбинацией веществ (азотная кислота; серная кислота; этановая кислота+ (уксусная кислота); гидрохлорид), фактическая концентрация $1,21 \text{ мг/м}^3$ ($r = -0,37$, $p = 0,024$), прямые зависимости между ЯЦО и классом условий труда работников ИЛЦ ($r = 0,42$, $p = 0,007$), что свидетельствует об имеющемся воздействии вредного химического фактора на организм работающих.

Обсуждение результатов

Известно, что механизмы защиты верхних дыха-

тельных путей включают состояние эпителия слизистых оболочек носовой и ротовой полости, который является тканевым барьером при воздействии разнообразных факторов среды обитания, в том числе и производственной среды. Статус клеток БЭ объективно отражает интенсивность дестабилизационных механизмов, а морфологически регистрируемые изменения учитываются в качестве оценки общего состояния здоровья [13, 17, 19].

Принимая во внимание, что ЯЦО является важной морфологической характеристикой, позволяющей оценивать степень дифференцировки клеток, полученные данные указывают на существенное ($p < 0,001$) повышение количества высокодифференцированных буккальных эпителиоцитов, которые обладают достаточным количеством органелл, способных активно функционировать. Так, зафиксировано статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение удельного веса эпителиоцитов промежуточного слоя, эти клетки составляют абсолютное большинство в цитологических препаратах БЭ. Обращает на себя внимание сокращение удельного веса числа роговых чешуек ($p < 0,001$), что, возможно, указывает на замедление чрезмерных процессов ороговения, инициированных воздействием неблагоприятных факторов рабочей среды на организм работающих. По мнению многих авторов, ороговение эпителия служит защитным механизмом слизистой оболочки полости рта благодаря механической прочности, высокой химической устойчивости и низкой проницаемости рогового слоя, появление скоплений роговых чешуек интерпретируется как адаптивное усиление барьерной функции эпителия на фоне снижения общего иммунитета в результате воздействия вредных условий труда [8, 10, 13, 18].

Повышенное содержание БЭ с ядерными аномалиями вследствие нарушения митоза относится к маркёру сдвигов в системе орального (общего) гомеостаза. Появление микроядер в клетках БЭ выступает индикатором воздействия факторов различной природы — как физической, так и химической. Частота встречаемости микроядер в клетках БЭ может служить адекватным показателем при определении уровня ксеногенной интоксикации [10, 13, 15, 17, 19]. Положительной стороной эмпирического исследования следует признать статистически значимое снижение (в 4 раза; $p < 0,001$) количества эпителиоцитов с ядерной патологией (совокупности клеток с микроядрами, включая безъядерные) после месяца приёма продукта переработки бурых морских водорослей.

С учётом имеющихся знаний о биологической роли химических веществ (азотная кислота; серная кислота; этановая кислота+ (уксусная кислота); гидрохлорид) и клеток БЭ, рассматриваемых в качестве биомаркёров экспозиции и негативных эффектов при воздействии факторов рабочей среды,

полученные нами результаты удостоверяют влияние вредных условий труда на цитологические и цитогенетические показатели и позволяют считать, что работники лабораторного звена относятся к группе риска по развитию производственно обусловленных нарушений здоровья, что согласуется с данными литературы [3, 8, 10, 15, 17–19].

В то же время состояние мукозального эпителия можно расценивать и как индикатор эффективности профилактических мероприятий, предпринимаемых для сохранения здоровья лиц трудоспособного возраста [3, 15, 18]. Достоверно отмечено более высокое значение среднего цитохимического коэффициента, интерпретируемого в качестве интегрального показателя функциональной активности букальных эпителиоцитов и отражающего степень их дифференцировки, что свидетельствует о снижении цитотоксического потенциала клеток БЭ у работников ИЛЦ по завершении четырех недель приёма альгинатсодержащего биогеля из бурых водорослей.

Заключение

Таким образом, данные, полученные в результате динамического наблюдения и контроля клинко-лабораторных показателей эпителия слизистой оболочки полости рта, выявленные при этом взаимозависимости между профессиональными характеристиками и параметрами БЭ, дополняют и расширяют известные положения о возможном неблагоприятном влиянии факторов производственной среды, обладающих свойствами химического и биологического воздействия на организм человека и превышающих гигиенические нормативы, на состояние здоровья работающих.

Выводы:

1. Сравнительная характеристика показателей, полученных до и после приёма специализированного пищевого продукта «Ламиналь (биогель из морской капусты)», демонстрирует имеющее место влияние биогеля на организм работников, осуществляющих профессиональную деятельность во вредных условиях труда.

2. Выявлена стабилизация клеточных элементов эпителия слизистой оболочки полости рта, отмечено отсутствие цитотоксического эффекта по завершении четырех рабочих недель применения альгинатсодержащего биогеля из бурых водорослей, предлагаемого к использованию в системе мер профилактики нарушений состояния здоровья работающих.

3. Результаты клинических лабораторных исследований, входящих в программу оценки состояния здоровья и профессиональных рисков, в совокупности с данными комплексной гигиенической оценки условий труда, полученными ранее, являются базисом для обоснования, разработки и практического внедрения приоритетных профилактических мероприятий по сохранению и повышению уровня здоровья работников испытательных лабораторных центров учреждений Роспотребнадзора.

Авторство

Важенина А. А. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, подготовила первый вариант статьи; Транковская Л. В. осуществляла общее руководство и координацию научной работы, окончательно утвердила присланную в редакцию рукопись; Плехова Н. Г. внесла существенный вклад в получение, анализ и интерпретацию данных; Зиновьев С. В. внёс существенный вклад в получение, анализ и интерпретацию данных; Переломова О. В. выполнила математическую обработку полученных данных; Аминина Н. М. внесла существенный вклад в получение и анализ данных.

Важенина Антонина Анатольевна — ORCID 0000-0002-5584-4900; SPIN 7283-5847

Транковская Лидия Викторовна — ORCID 0000-0002-1107-4561; SPIN 5186-8570

Плехова Наталья Геннадьевна — ORCID 0000-0002-8701-7213; SPIN 2685-9578

Зиновьев Сергей Викторович — ORCID 0000-0001-6022-6130; SPIN 6716-1541

Переломова Оксана Валерьевна — ORCID 0000-0002-9227-192; SPIN 5555-4138

Аминина Наталья Михайловна — ORCID 0000-0002-7002-9154; SPIN 5680-6951

Список литературы / References

1. Аминина Н. М. Лечебно-профилактический продукт «Ламиналь — биогель из морских водорослей». Владивосток: ТИПРО, 2006. 34 с.

Aminina N. M. *Lechebno-profilakticheskii produkt «Laminal' - biogel' iz morskikh vodoroslej»* [Therapeutic and prophylactic product «Laminal - biogel from seaweed»]. Vladivostok, 2006, 34 p.

2. Аминина Н. М. Перспективы использования бурых водорослей для профилактики производственно обусловленных нарушений состояния здоровья // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. № 5. С. 38–42.

Aminina N. M. The prospects of using brown seaweed to prevent the production caused disorders of health. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka* [Health. Medical ecology. Science]. 2017, 5, pp. 38-42. [In Russian]

3. Бакишева С. С. Применение неинвазивных методов донозологической диагностики для определения антропогенной нагрузки на организм человека // Вестник КрасГАУ. 2013. № 11. С. 141–143.

Baksheeva S. S. The application of prenosological diagnostic non-invasive methods to determine the anthropogenic impact on the human body. *Vestnik KrasGAY* [The Bulletin of KrasGAU]. 2013, 11, pp. 141-143. [In Russian]

4. Быков В. Л. Гистология и эмбриональное развитие органов полости рта человека: учебное пособие. М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2014. 624 с.

Bykov V. L. *Gistologiya i embrional'noe razvitie organov polosti rta cheloveka: uchebnoe posobie* [Histology and embryonic development of the oral cavity: a tutorial]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2014, 624 p.

5. Важенина А. А., Транковская Л. В., Анищенко Е. Б. Состояние здоровья работников испытательного лабораторного центра // Тихоокеанский медицинский журнал. 2020. № 2 (80). С. 85–89.

Vazhenina A. A., Trankovskaya L. V., Anishchenko E. B. Health condition of employees of the test laboratory center.

Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal [Pacific medical journal]. 2020, 2, pp. 85–89. [In Russian]

6. Вазенина А. А., Транковская Л. В., Анищенко Е. Б. Условия труда работников испытательного лабораторного центра учреждения Роспотребнадзора // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 4. С. 418–423.

Vazhenina A. A., Trankovskaya L. V., Anishchenko E. B. Hygienic assessment of working conditions of employees in the test laboratory center of the office of Federal service for supervision of consumer rights protection and human well-being. *Gigiena i Sanitariya*. 2019, 4, pp. 418–423. [In Russian]

7. Вершкова Т. И., Ананьев В. Ю. О создании «единого» испытательного лабораторного центра в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае» // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2016. № 3 (66). С. 16–19.

Vershkova T. I., Anan'ev V. Yu. On the establishment of «common» testing laboratory centre in FBUZ «Center for hygiene and epidemiology in the Primorsky region». *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka* [Health. Medical ecology. Science]. 2016, 3, pp. 16–19. [In Russian]

8. Землянова М. А. Биомаркеры экспозиции и негативных эффектов для задач гигиенических оценок и экспертиз // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Пермь, 15–16 мая 2019 г. / под ред. проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН Н. В. Зайцевой. С. 595–598.

Zemlyanova M. A. Biomarkers of exposure and negative effects for the tasks of hygienic assessments and examinations. In: *Topical issues of risk analysis in ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the population and protecting consumer rights: materials of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, Perm*, 2019, pp. 595–598. [In Russian]

9. Измеров Н. Ф. Современные проблемы медицины труда России // Медицина труда и экология человека. 2015. № 2. С. 5–12.

Ismerov N. F. Modern problems of occupational medicine in Russia. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka* [Russian Journal of Occupational Health and Human Ecology]. 2015, 2, pp. 5–12. [In Russian]

10. Лисок Е. С., Наумов И. А., Макаров С. Н., Сви-
стуневич Л. М. Цитоморфологические параметры бук-
кального эпителия как инструмент оценки адаптационных
резервов организма женщин-врачей акушеров-гинекологов
репродуктивного возраста // Современные подходы в
клинико-морфологической диагностике и лечении заболе-
ваний человека: сб. науч. тр. Всероссийской конференции
с международным участием, седьмые научные чтения,
посвященные памяти член-корр. РАМН, з.д.н. РФ, проф.
О. К. Хмельницкого, г. Санкт-Петербург, Россия, 13 окт.
2017. СПб., 2017. С. 99–101.

Lisok E. S., Naumov I. A., Makarov S. N., Svistunovich L. M. Cytomorphological parameters of the buccal epithelium as a tool for assessing the adaptive reserves of the body of female obstetrician-gynecologists of reproductive age. In: *Modern approaches in clinical and morphological diagnostics and treatment of human diseases: collection of scientific works of the All-Russian conference with international participation, seventh scientific readings dedicated to the memory of Doctor of Sciences, prof. Khmel'niksky O. K., Saint Petersburg*, 2017, pp. 99–101. [In Russian]

11. Малукова Т. А., Бойко А. В., Панин Ю. А., Без-
смертный В. Е., Кутырев В. В. Вероятность реализации
биорисков при проведении работ с ПБА I–II группы // Э-
пидемиология и инфекционные болезни. 2016. № 3.
С. 136–145.

Malyukova T. A., Boiko A. V., Panin Yu. A., Bezsmertnyi V. E., Kutyrev V. V. Probability of biorisk occurrence attached to the performance of work with pathogenic biologic agents of the I-II groups of hazard. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2016, 3, pp. 136–145. [In Russian]

12. Минжасова А. И. Статистический анализ медицин-
ских данных // Прикладная математика и фундаментальная
информатика. 2015. № 2. С. 193–198.

Minzhasova A. I. Statistical analysis of medical data. *Prikladnaya matematika i fundamental'naya informatika* [Applied Mathematics and Fundamental Computer Science]. 2015, 2, pp. 193–198. [In Russian]

13. Прошин А. Г., Дурнова Н. А., Сальников В. Н.,
Курчатова М. Н., Сальников Н. В. Буккальный эпителий
как отражение физиологических и патофизиологических
процессов // Вестник медицинского института «Реавиз»: ре-
абилитация, врач и здоровье. 2019. № 1 (37). С. 74–78.

Proshin A. G., Durnova N. A., Salnikov V. N., Kurchatova M. N., Salnikov N. V. Buccal epithelium as a marker of physiological and pathophysiological processes. *Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'e* [Bulletin of Medical Institute «Reaviz»: rehabilitation, physician and health]. 2019, 1, pp. 74–78. [In Russian]

14. Руководство по гигиенической оценке факторов рабо-
чей среды и трудового процесса. Критерии и классификация
условий труда. Руководство Р 2.2.2006-05. Утв. Главным
государственным санитарным врачом РФ 29.07.2005 // Бу-
ллетень нормативных и методических документов Гос-
санэпиднадзора, сентябрь 2005; 3 (21).

Guidance on the hygienic assessment of factors of the working environment and the labor process. Criteria and classification of working conditions. Guideline R 2.2.2006-05. Approved Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation from July 29, 2005. *Bulletin of regulatory and methodological documents of the State Sanitary and Epidemiological Surveillance*. September 2005, No. 3 (21). [In Russian]

15. Сычѳва Л. П. Биологическое значение, критерии
определения и пределы варьирования полного спектра
кариологических показателей при оценке цитогенетиче-
ского статуса человека // Медицинская генетика. 2007.
Т. 6 (11). С. 3–11.

Sychyova L. P. Biological value, scoring criteria and limits of a variation of a full spectrum karyological indexes of exfoliated cells for estimation of human cytogenetic status. *Meditsinskaya genetika* [Medical Genetics]. 2007, 11, pp. 3–11. [In Russian]

16. Целуйко С. С., Зиновьев С. В. Предполагаемые
механизмы гистохимического исследования кальция, желе-
за, натрия, цинка и витаминов в организме: методические
рекомендации / ГБОУ ВПО Амурская государственная
медицинская академия. Благовещенск, 2013. 40 с.

Tseluiko S. S., Zinov'ev S. V. *Predpolagaemye mekhanizmy gistokhimicheskogo issledovaniya kal'tsiya, zheleza, natriya, tsinka i vitaminov v organizme: metodicheskie rekomendacii* [Estimated mechanisms of histochemical study

of calcium, iron, sodium, zinc and vitamins in the body: guidelines]. Blagoveshchensk, 2013, 40 p.

17. Haider A., De M. Increase in DNA damage in lymphocytes and micronucleus frequency in buccal cells in silica-exposed workers. *Indian J. Occup. Environ. Med.* 2012, 1, pp. 34-37.

18. Holland N., Bolognesi C., Kirsch-Volders M., Bonassi S., Zeiger E., Knasmueller S. et al. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutation Research.* 2008, 1-2, pp. 93-108.

19. Lisok E. S., Naumov I. A., Makarov S. N., Svistunovich L. M. Buccal mucosa changes as biomarkers of the disadaptation of the organism in the conditions of professional activity. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine.* 2017, 4, pp. 7-9.

20. Mishra S. R., Nandhakumar P., Yadav K. P. et al. In vitro analysis of alizarin as novel therapeutic agent for murine

breast cancer. *The Pharma Innovation Journal.* 2017, 10, pp. 345-350.

21. Orme N. M., Rihal C. S., Gulati R. et al. Occupational health hazards of working in the interventional laboratory: a multisite case control study of physicians and allied staff. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015, 8, pp. 820-826.

22. Rojo-Molinero E., Alados J. C., de la Pedrosa E. G. et al. Safety in the Microbiology laboratory. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2015, 6, pp. 404-410.

Контактная информация:

Важенина Антонина Анатольевна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гигиены ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2

E-mail: antonina2179@mail.ru

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ АЛКОГОЛЯ В КРОВИ ПО ДАННЫМ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ЭКСПЕРТИЗ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) В 2007–2018 ГОДАХ

© 2021 г. ¹О. Г. Бессонова, ¹Н. В. Саввина, ^{1,2,3,4}А. М. Гржибовский

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова», Якутск;

²Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан; ³Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан; ⁴ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск

Введение: Избыточное употребление алкоголя в настоящее время признано одной из угроз национальной безопасности Российской Федерации. Сложность оценки объема и модели потребления алкоголя, регистрации и выявления случаев алкоголь-ассоциированных смертей являются причинами недостатка надежных эмпирических данных о вкладе алкоголь-ассоциированных смертей в общую смертность населения. Лица, принимающие решения, должны иметь оценку алкоголь-атрибутивной смертности в каждом субъекте федерации для разработки региональных профилактических программ, где это необходимо.

Цель: проанализировать динамику содержания алкоголя в крови и других биологических жидкостях умерших в Республике Саха (Якутия).

Методы: Проведена ретроспективная оценка всех ($n = 12\,036$) учетных форм 171/у Государственного бюджетного учреждения Бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) за период 2007–2018 годов и сформирована деперсонализированная база данных. Для анализа концентрации алкоголя в крови (моче, мышце) в зависимости от года смерти использовался тест упорядоченных альтернатив Йонкхеера – Терпстра. Для моделирования временных трендов в отношении доли умерших с разными содержаниями алкоголя нами применялись регрессионные модели Пуассона.

Результаты: Доля умерших лиц с тяжелым (3,0–5,0 ‰) и смертельным (более 5,0 ‰) алкогольным отравлением статистически значимо снизилась с 25,3 до 18,0 % ($p < 0,001$). Также выявлен значимый тренд снижения средней концентрации алкоголя у умерших. Доля умерших с определяемым алкоголем за исследуемый период снизилась на 34,8 %, причем снижение было более выражено среди женщин. Среди умерших с тяжелой и смертельной концентрацией гендерных различий в динамике не обнаружено.

Выводы: За изучаемый период наблюдается положительная динамика в области содержания алкоголя в крови умерших в Республике Саха (Якутия). Выявленные тренды были более выражены среди женщин. Интерпретация результатов должна проводиться с осторожностью, принимая во внимание методологические особенности исследования.

Ключевые слова: смертность, алкоголь, политика, Россия, Якутия

BLOOD ALCOHOL CONCENTRATION IN 2006-2018 IN THE SAKHA (YAKUTIA) REPUBLIC: A FORENSIC AUTOPSY STUDY

¹O. G. Bessonova, ¹N. V. Savvina, ^{1,2,3,4}A. M. Grjibovski

¹M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; ²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan; ³West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan;

⁴Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Introduction: Excessive alcohol consumption has been recognized as a threat to the national security of the Russian Federation. Challenges in studying volume and pattern of alcohol consumption, registration and identification of cases of alcohol-associated deaths are among the reasons for insufficient data for prevention of alcohol-associated deaths. Decision-makers should be aware of alcohol-attributable mortality in their federal subjects to develop region-specific prevention programs.

Aim: To study temporal trends in blood (urine, muscle) alcohol concentration using the data from forensic autopsy protocols from 2007-2018 in the Sakha (Yakutia) Republic, North-Eastern Russia.

Methods: Data on blood (urine, muscle) alcohol concentration (BAC) were obtained for all autopsied individuals in 2007-2018 in the Sakha Republic using medical documentation from the Republican Forensic Bureau. Temporal trends in average concentrations were assessed using Jonkheer-Terpstra tests. Ordinal variables were studied with ordinal regression models. Poisson models were applied for the analysis of time trends for binomial outcomes.

Results: The proportion of individuals with BAC between 3.0 and 5.0 ‰ and more than 5.0 ‰ decreased 25.3 % to 18.0 % ($p < 0.0001$). Decreasing trends of average BAC in both men and women were observed. The proportion of deceased with BAC > 0.3 ‰ decreased on average by 34.8 % being more pronounced among the women.

Conclusions: Our finding suggest a gradual decrease in average blood alcohol concentrations as well as in the proportion of deceased with high and lethal BAC in autopsied individuals in the Sakha (Yakutia) Republic over the study period. More pronounced decrease was observed among the women. Our findings should be generalized and interpreted with due caution taking into account the limitations of the forensic autopsy study design.

Key words: mortality, alcohol, policy, Russia, Yakutia

Библиографическая ссылка:

Бессонова О. Г., Саввина Н. В., Гржибовский А. М. Динамика содержания алкоголя в крови по данным судебно-медицинских экспертиз в Республике Саха (Якутия) в 2007–2018 годах // Экология человека. 2021. № 5. С. 44–52.

For citing:

Bessonova O. G., Savvina N. V., Grjibovski A. M. Blood Alcohol Concentration in 2006–2018 in the Sakha (Yakutia) Republic: a Forensic Autopsy Study. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 5, pp. 44–52.

Введение

Избыточное употребление алкоголя является одной из угроз национальной безопасности Российской Федерации. Государственная политика по снижению масштабов злоупотребления алкогольной продукцией и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации направлена в том числе и на сокращение уровня преждевременной смертности от алкоголь-ассоциированных причин. Анализ показателей наркологической службы в Республике Саха (Якутия) показал, что в регионе превалирует распространенность алкоголизма над проблемой наркотиков, и ставит вопросы об эффективности проведения антиалкогольной политики в республике [2]. Исследования, направленные на оценку антиалкогольной политики в период с 2004 по 2012 год, отмечают третье снижение уровня смертности от алкоголизма, однако главным фактором отмечают экономические причины, вызвавшие рост потребления нелегального алкоголя как более доступного. Также отмечено, что снижение потребления водки компенсировалось увеличением потребления пива [5]. С 2012 года отмечается замедление темпа убыли смертности от отравления алкоголем, что косвенно может служить индикатором замедления снижения потребления алкоголя населением, несмотря на вступление с 2011 года в силу ограничительных мер по продаже алкогольных напитков [12]. В другом исследовании попытки снизить смертность от алкоголя после реорганизации алкогольного рынка в 2006 году посчитали частично успешным. В Беларуси антиалкогольную программу направили в основном на снижение спроса на алкоголь, игнорируя тем самым экономическую доступность, в связи с этим она была оценена как неэффективная [9]. В России меры, направленные на повышение цен на алкогольную продукцию, могут быть более значимыми, так, в исследованиях в Швеции и Финляндии связи между доступностью и смертностью от алкоголя были относительно слабыми, что, возможно, объясняется высоким уровнем дохода и особенностями употребления алкоголя в этих странах [11, 13, 14]. Теоретические предположения, основанные на фактических данных и анализе «лучших практик», лежащие в основе политики Всемирной организации здравоохранения, направленные на снижение уровня алкоголя, выявили, что регулирование физической доступности посредством ограничений по времени и месту продаж алкоголя наиболее эффективны [10]. В Республике Саха (Якутия) с 2013 года усилились дополнительные ограничения на розничную продажу алкогольной продукции в виде увеличения времени запрета на

продажу алкоголя до 14.00 часов и полного запрета во время проведения всех городских и сельских массовых мероприятий. С 2015 года предоставлены экономические преимущества муниципальным образованияам, осуществившим запрет розничной продажи алкогольной продукции на территории отдельных населенных пунктов, тем самым простимулирована администрация на управленческие решения, направленные на профилактику алкоголизма. В результате в республике имеется 146 так называемых «трезвых сел» в 30 районах, где население полностью отказалось от розничной продажи алкогольной продукции на своей территории.

Алкоголь-атрибутивная смертность входит в основные показатели оценки национальной политики в отношении алкоголя и один из основных критериев мониторинга тенденций в отношении вреда, связанного с употреблением алкоголя среди взрослого населения [15]. Сложность оценки объема и модели потребления алкоголя, регистрации и выявления случаев алкоголь-ассоциированных смертей приводят к отсутствию надежных фактических данных о вкладе алкоголь-ассоциированных смертей в показатели смертности населения [3]. Лица, принимающие решения, должны иметь оценку алкоголь-атрибутивной смертности относительно местного населения. Одним из способов косвенной оценки роли алкоголя в смертности населения является изучение данных судебно-медицинских экспертиз с определением концентрации алкоголя в биологических жидкостях. Такие исследования особенно актуальны для России, где доля умерших, для которых проводится судебно-медицинская экспертиза, в разы выше, чем в большинстве других стран.

Целью данного исследования является анализ концентрации алкоголя в биологических жидкостях умерших в Республике Саха (Якутия) за период 2007–2018 годов.

Методы

Произведена сплошная выкопировка депersonализированных данных из следующей документации Бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия): медицинские свидетельства о смерти (форма № 106/у-08), «Журнал регистрации трупов в судебно-медицинском морге» (форма № 181/у), «Заключение эксперта» (форма № 170/у), «Акт судебно-медицинского исследования трупа» (форма № 171/у), «Акт судебно-химического исследования» (форма № 177/у). Данные включали: пол, возраст, место жительства, национальность, дату смерти, концентрацию этило-

вого/метилового спирта в крови, моче или мышце, судебно-медицинский диагноз, закодированный по Международной классификации болезней 10 пересмотра. Сформирована деперсонализированная база данных (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018621146). В соответствии с критериями, предложенными В. И. Прозоровским, И. С. Карандаевым и А. Ф. Рубцовым (1967), применена следующая схема для определения степени выраженности алкогольной интоксикации: менее 0,3 ‰ — отсутствие влияния алкоголя, от 0,3 до 0,5 ‰ — незначительное влияние алкоголя, от 0,5 до 1,5 ‰ — лёгкое опьянение, от 1,5 до 2,5 ‰ — опьянение средней степени, от 2,5 до 3,0 ‰ — сильное опьянение, от 3,0 до 5,0 ‰ — тяжелое отравление алкоголем, может наступить смерть, от 5,0 до 6,0 ‰ — смертельное отравление.

Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения $M(SD)$, а также медианы с первым и третьим квартилями $Me (Q1; Q3)$ для обеспечения сравнимости результатов. Категориальные переменные представлены в виде долей. Для анализа концентрации алкоголя в биологических жидкостях в зависимости от года смерти использовался непараметрический критерий упорядоченных альтернатив Йонкхеера — Терпстра. Оценку связи тяжести алкогольного отравления с возрастом проводили с использованием порядковых регрессионных моделей с расчетом пропорциональных отношений шансов (POR), в том числе с включением термина взаимодействия с категориальными переменными. Возраст включался в модель с использованием В-сплайнов с тремя степенями свободы для моделирования возможного

нелинейного характера связи. Для моделирования временного тренда в отношении доли умерших с разными содержаниями алкоголя нами применялись пуассоновские регрессионные модели, сравнение трендов проводили с помощью включения в модель термина взаимодействия. Рассчитывали относительные риски (RR) с 95 % доверительными интервалами (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился в программной среде R 3.6.3.

Результаты

Общее количество умерших в данном сплошном исследовании составило 12 036 человек. На рис. 1 представлено распределение содержания алкоголя в организме умерших в разные годы. Доля умерших с уровнем алкоголя меньше 0,3 ‰ увеличивалась, причем наиболее выраженное увеличение наблюдалось в 2017 и 2018 годах, в то время как доля случаев смерти, сопровождавшихся тяжелым (3,0–5,0 ‰) и смертельным (более 5,0 ‰) алкогольным отравлением, постепенно сокращалась. Выявленный тренд был статистически значимым ($p < 0,001$). Доля умерших с уровнем алкоголя меньше 0,3 ‰ статистически значимо выросла с 47,7 до 57,0 % при сравнении периода после 2014 года с предшествующим временным периодом ($p < 0,001$), доля же лиц с тяжелым (3,0–5,0 ‰) и смертельным (более 5,0 ‰) алкогольным отравлением статистически значимо снизилась с 25,3 до 18,0 % ($p < 0,001$).

На рис. 2 и 3 представлены результаты анализа концентрации алкоголя в крови и моче умерших в зависимости от года смерти. С 2007 по 2018 год

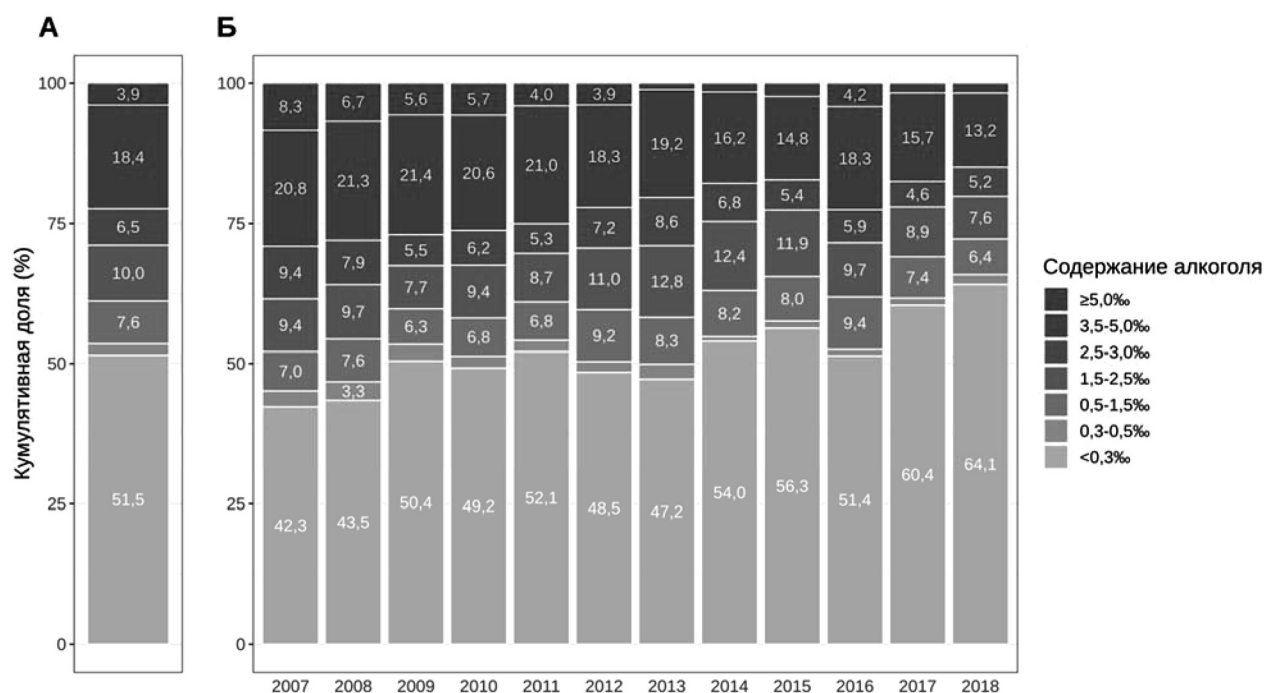


Рис. 1. Распределение уровней алкоголя в организме умерших в выборке в целом (а) и в зависимости от года смерти (б)

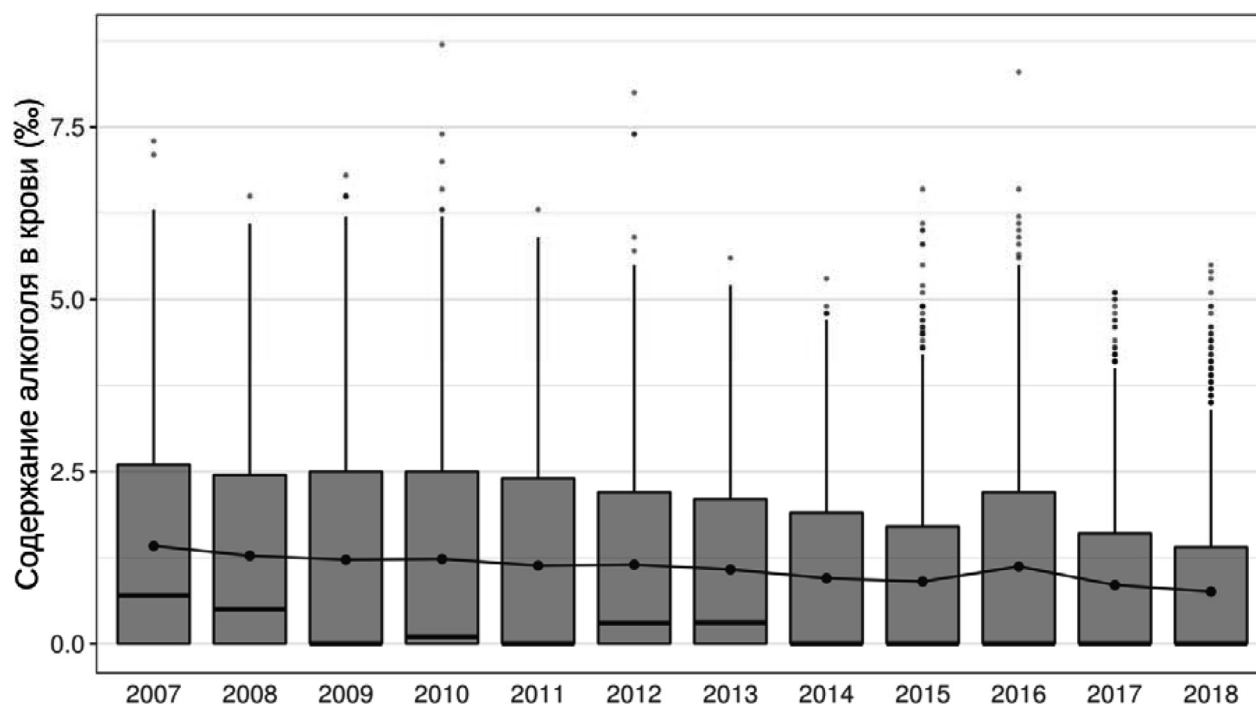


Рис. 2. Концентрация алкоголя в крови умерших в зависимости от года смерти

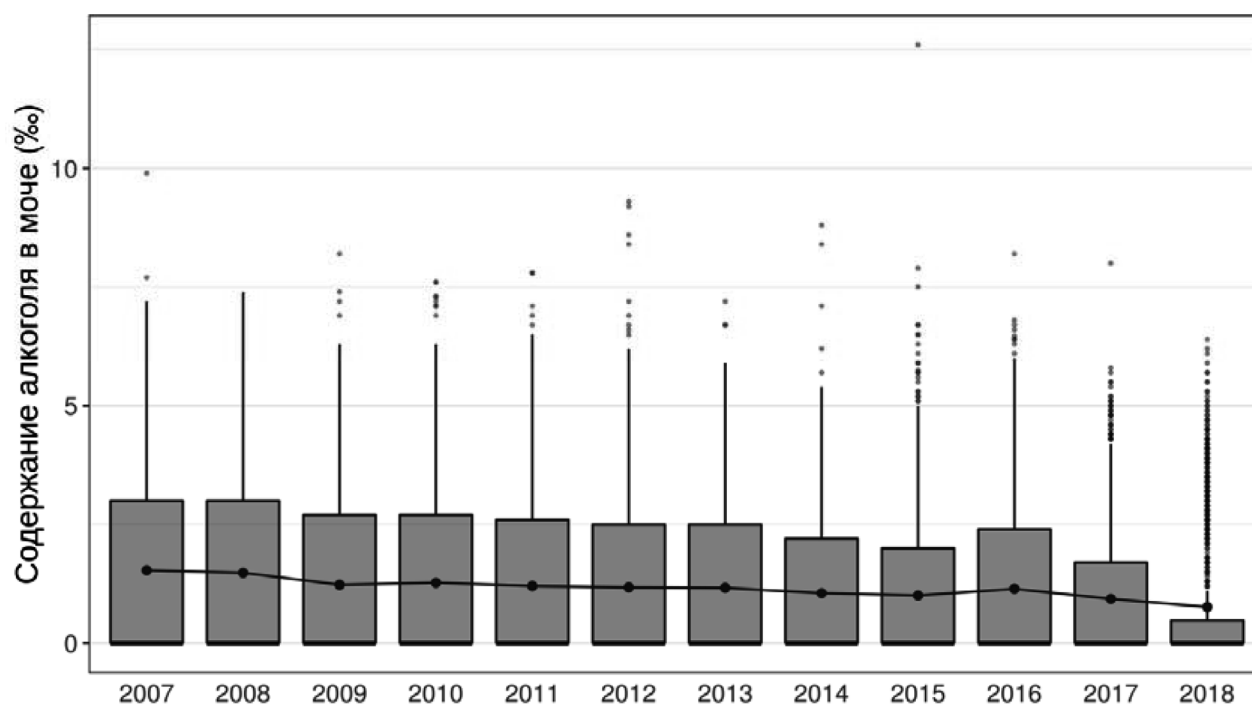


Рис. 3. Концентрация алкоголя в моче умерших в зависимости от года смерти

наблюдался нисходящий тренд средней концентрации со значительным отклонением в 2016 году. При применении теста Йонкхеера – Терпстра было выявлено, что указанные тренды были статистически значимыми ($p < 0,001$). При сравнении концентрации алкоголя в крови и моче между периодами до 2014 года с последующим периодом были выявлены статистически значимые отличия ($p < 0,001$); так, среднее и медианное значение концентрации алкоголя в крови и моче умерших до 2014 года составили $M = 1,21$

($SD = 1,51$); $Me = 0,28$ ($Q1 = 0$; $Q3 = 2,40$) и $M = 1,29$ ($SD = 1,81$); $Me = 0$ ($Q1 = 0$; $Q3 = 2,70$), а начиная с 2014 года – $M = 0,92$ ($SD = 1,34$); $Me = 0$ ($Q1 = 0$; $Q3 = 1,80$) и $M = 0,98$ ($SD = 1,58$); $Me = 0$ ($Q1 = 0$; $Q3 = 2,00$).

В пуассоновских регрессионных моделях (рис. 4) был выявлен статистически значимый нисходящий тренд в отношении доли умерших с содержанием алкоголя в организме свыше 0,3 ‰ ($RR = 0,97$, 95 % ДИ: 0,96–0,98, $p < 0,001$), 1,5 ‰ ($RR =$

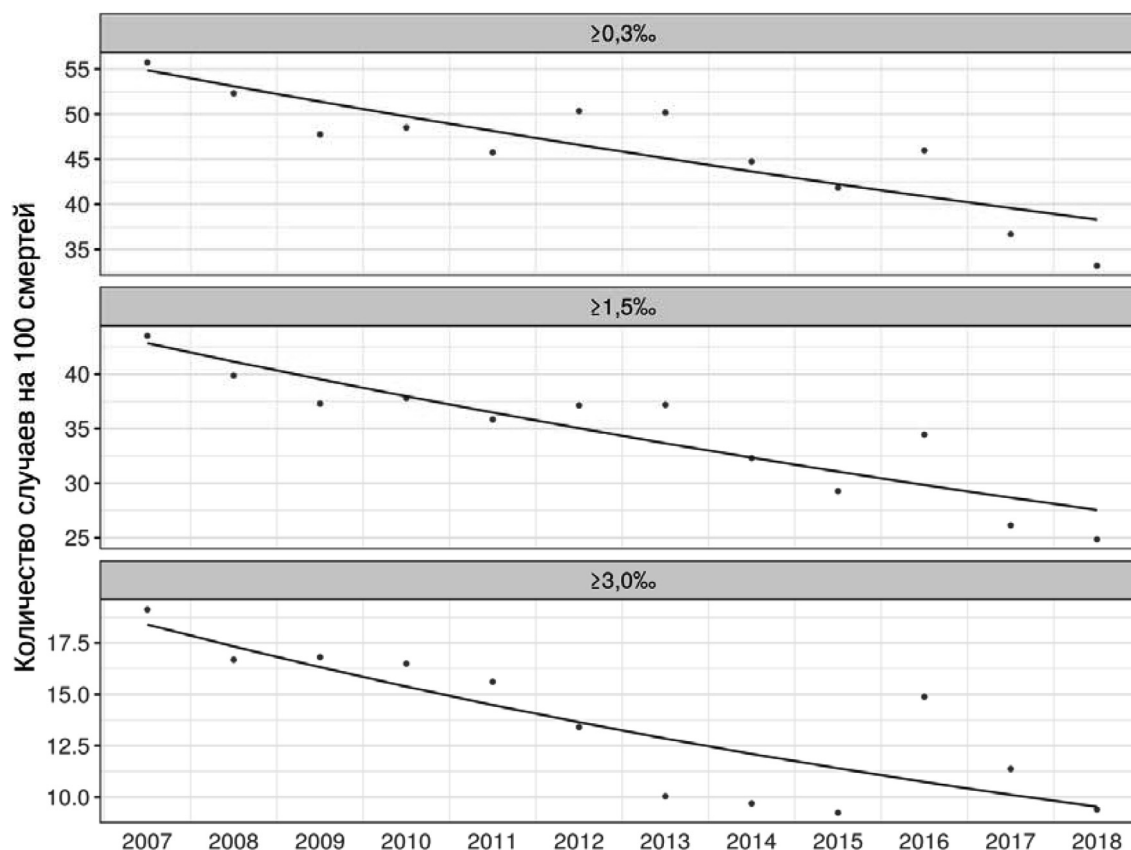


Рис. 4. Результаты моделирования тренда в отношении средней доли лиц с содержанием алкоголя в организме свыше 0,3, 1,5 и 3 ‰ в зависимости от года смерти

0,96, 95 % ДИ: 0,95–0,97, $p < 0,001$) и 3 ‰ ($RR = 0,04$, 95 % ДИ: 0,93–0,96, $p < 0,001$).

Для изучения возможной сезонности смертей, сопровождающихся алкогольным отравлением, мы провели стратификацию доли лиц с различным

уровнем алкоголя в организме по месяцам (рис. 5), нами не было выявлено существенной ассоциации, однако следует отметить, что в декабре наблюдалось статистически значимо меньшая доля умерших, имеющих высокие ($>0,3$ ‰) значения концентрации

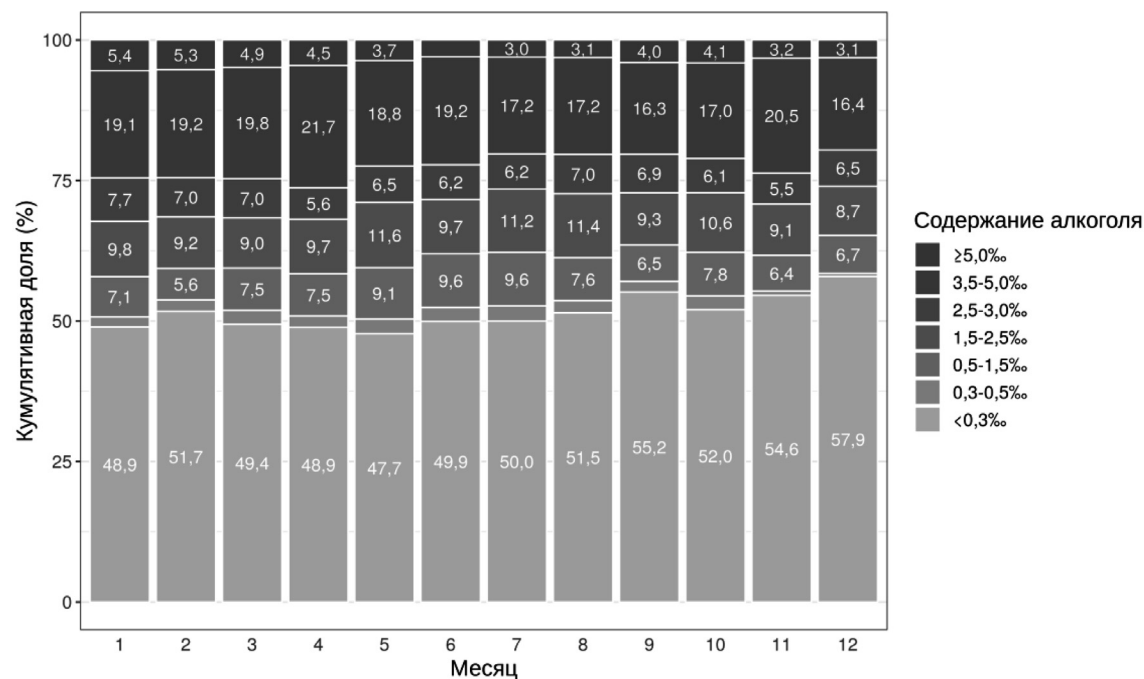


Рис. 5. Распределение уровней алкоголя в организме умерших в выборке в зависимости от месяца смерти

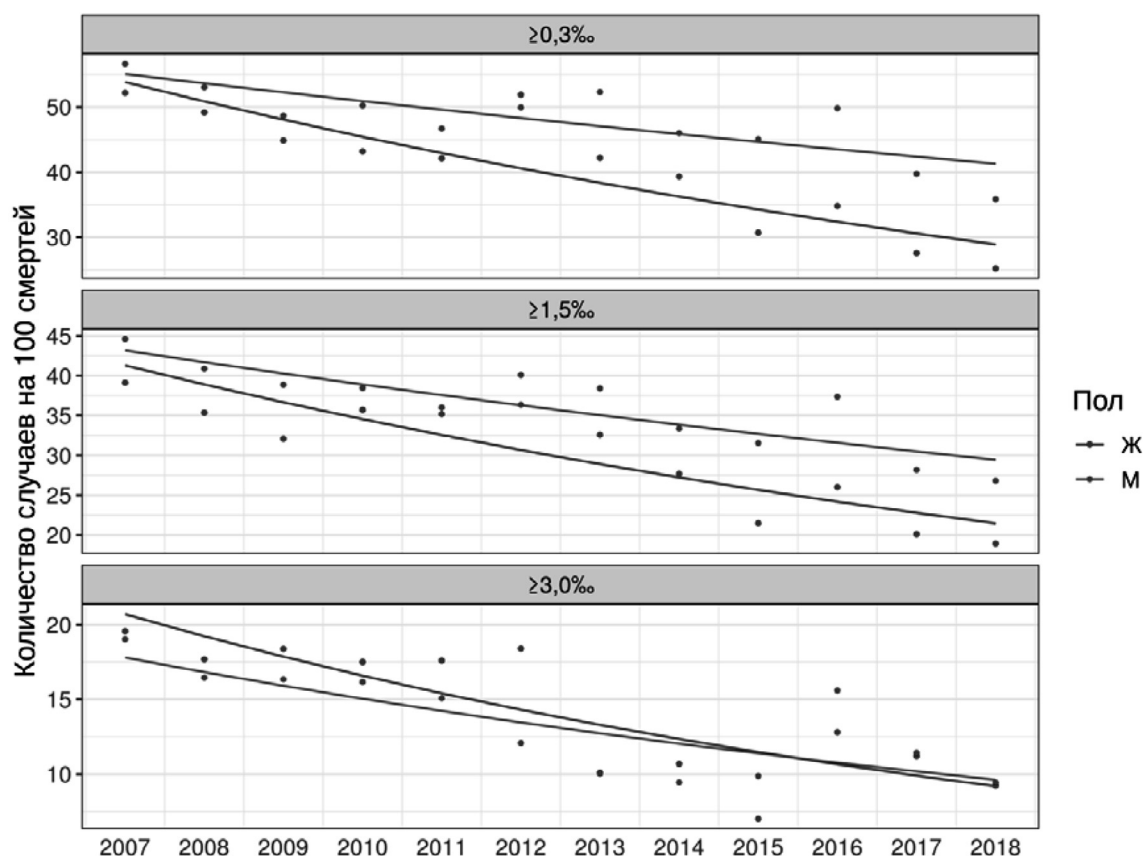


Рис. 6. Результаты моделирования тренда в отношении средней доли лиц с содержанием алкоголя в организме свыше 0,3, 1,5 и 3,0 ‰ в зависимости от пола и года смерти

алкоголя, а в январе и феврале была значимо более высокая доля умерших со смертельным отравлением ($>5\%$), $p < 0,001$.

При распределении концентрации алкоголя в крови умерших в зависимости от месяца смерти наблюдалась слабовыраженная, но статистически значимая тенденция к снижению средней концентра-

ции алкоголя в крови умерших с января к декабрю ($p < 0,001$) с небольшим отклонением в ноябре.

На рис. 6 представлено распределение уровней алкоголя в организме умерших в зависимости от пола и года. С использованием моделей для пропорциональных шансов (моделей для порядковых переменных отклика) нами были обнаружены ста-

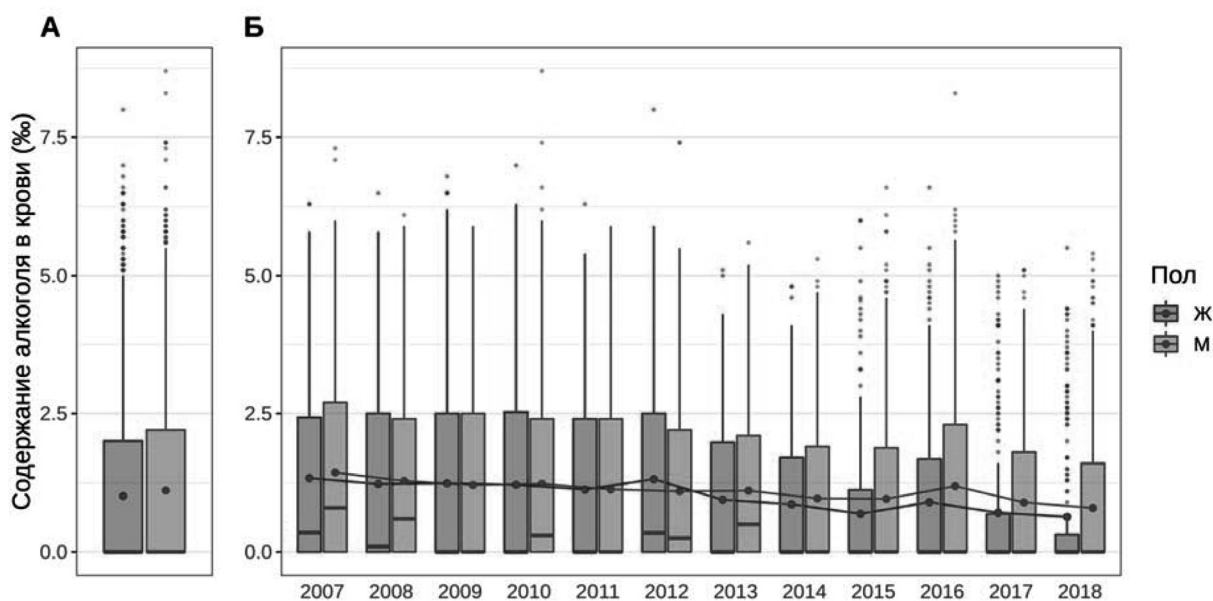


Рис. 7. Распределение концентрации алкоголя в крови умерших в зависимости от пола и года смерти

статистически значимо меньшие концентрации алкоголя в крови ($POR = 0,88$, 95 % ДИ: $0,81–0,96$, $p = 0,003$) у женщин независимо от года смерти и возраста умерших, кроме того, было выявлено статистически значимо более выраженное снижение средней концентрации алкоголя в крови умерших женщин по сравнению с мужчинами на протяжении всего периода исследования независимо от возраста ($p = 0,010$).

С помощью пуассоновских регрессионных моделей (рис. 7) нами были обнаружены статистически значимые отличия в отношении тренда изменения в отношении доли умерших с содержанием алкоголя в организме свыше $0,3 \text{ ‰}$ ($p < 0,001$) и свыше $1,5 \text{ ‰}$ ($p < 0,001$). Статистически значимых отличий в тренде в отношении доли умерших с содержанием алкоголя в организме свыше 3 ‰ выявлено не было ($p = 0,308$).

Таким образом, гендерные различия имеют значение при среднем и легком отравлении. В то время как для отравления тяжелого и смертельного гендерные различия не достигали уровня статистической значимости.

Обсуждение результатов

Данное исследование является первой попыткой оценить изменения концентрации алкоголя в крови (моче, мышце) умерших в крупнейшем субъекте федерации с одним из самых низких показателей ожидаемой продолжительности жизни и высоким вкладом алкоголь-ассоциированных причин в общую структуру смертности для более полного понимания тенденций изменения уровня употребления алкоголя в период 2007–2018 годов. Основными сильными сторонами исследования является сплошной характер сбора данных, что снижает ошибку выборки до нуля. Также достоинством настоящего исследования является использование данных судебно-медицинской экспертизы, что подразумевает более точное установление диагноза и определение концентрации алкоголя в крови и других средах. Кроме того, использование данных за более чем десятилетний период позволяет оценить тренды и косвенно свидетельствовать об эффективности принимаемых мер по снижению злоупотребления алкогольной продукцией и профилактике алкоголизма в Республике Саха (Якутия). Недостатки исследования являются продолжением его достоинств, а именно — способность исследований такого типа к генерализации, то есть к экстраполяции на генеральную совокупность (всё население субъекта федерации). Доля умерших, которым проводилась судебно-медицинская экспертиза, составляет около трети случаев, но для лиц трудоспособного возраста эта доля значительно выше. Генерализация результатов должна производиться с осторожностью при допущении, что вероятность проведения судебно-медицинской экспертизы не меняется с течением времени в разрезе основных социально-демографических и медицинских характеристик населения республики.

Доля лиц с экзогенным алкоголем (концентрация более $0,3 \text{ ‰}$) за исследуемый период снизилась на $34,8 \text{ ‰}$. Среди женщин снижение было более выражено, причем во всех категориях концентрации. Наиболее выраженное снижение на $46,2 \text{ ‰}$ наблюдается для доли умерших с максимальной (тяжелой и смертельной) концентрацией алкоголя. Такое снижение может косвенно указывать на то, что население стало меньше употреблять крепкие алкогольные напитки, что, безусловно, является положительным моментом. Этому могла способствовать государственная политика, проводимая как на федеральном, так и на региональном уровне. В 2011 году Федеральным законом № 218-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и об ограничении потребления (распития) алкогольной продукции», статья 16 п. 9, в Российской Федерации ограничили продажу алкогольной продукции с 23:00 до 8:00 часов. В период с 2011 по 2013 год доля умерших со смертельным и тяжелым отравлением снизилась на $11,2 \text{ ‰}$. Федеральный закон № 171-ФЗ также допускал установление дополнительных ограничений для субъектов Российской Федерации, что и сделала Якутия 15 декабря 2013 года, то есть установила дополнительное ограничение продажи алкогольной продукции с 20:00 до 14:00 часов. В итоге доля умерших со смертельной и тяжелой интоксикацией с 2014 до 2016 год снизилась на $24,1 \text{ ‰}$. Это самое большое снижение за весь исследуемый период в сравнении с предыдущими. Учитывая, что водка была основным объектом ограничения, в целом можно предположить, что принудительное ограничение продажи алкоголя имело положительный эффект. Однако в 2016 году после длительного снижения наблюдается повышение доли умерших с тяжелой и смертельной концентрацией алкоголя на $20,8 \text{ ‰}$, в том числе наблюдается увеличение средней концентрации алкоголя в 2016 году. С 1 января 2016 года в России все магазины, торгующие алкоголем, должны были фиксировать покупки в единой государственной информационной системе учёта алкогольной продукции — ЕГИАС. Выброс 2016 года может свидетельствовать о расцвете производства нелегального и фальсифицированного алкоголя, что привело к повышению смертности с алкоголем [4, 6]. Данные показатели косвенно свидетельствуют о том, что ограничение продажи во времени до вступления в ЕГИАС было недостаточно действенным на сильно пьющее население. Так как только сильно пьющее население при введении жёсткого контроля над торговлей алкогольной продукцией готовы приобретать суррогаты и нелегальный алкоголь. Последующее снижение доли умерших с экзогенным алкоголем объясняется несколькими причинами. Во-первых, ограничение времени все же имело положительный эффект, преимущественно на умеренно пьющих людей. Во-вторых, прошла адаптация к системе ЕГИАС, и недобросовестные предприниматели научились об-

ходить систему ЕГИАС. В третьих, население стало запасаться алкоголем «впрок». Таким образом, мы предполагаем, что антиалкогольная политика положительно повлияла в основном на умеренно пьющее население, преимущественно женское. Однако у умерших с тяжелой и смертельной концентрацией гендерных различий не обнаружено. Также в данной группе наблюдается более прогрессивное снижение, чем среди умерших с легкой и умеренной интоксикацией. При анализе помесечной смертности годичный максимум в январе показывает, что влияние алкоголя на смертность в период новогодних праздников все же существует, что подтверждается в городах Москве и Томске [1, 7, 8].

Таким образом, в заключение следует отметить, что нами были выявлены позитивные с точки зрения общественного здоровья тренды в отношении содержания алкоголя в крови у умерших от различных причин пациентов и вскрытых в Бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия). В период с 2007 по 2018 год наблюдалось снижение средней концентрации алкоголя в крови и моче умерших, а также доли умерших с тяжелыми формами алкогольной интоксикации, что может быть связано с проводимыми в республике мероприятиями по снижению масштабов злоупотребления алкогольной продукцией и профилактике алкоголизма. Выявленные гендерные различия могут указывать на более выраженную восприимчивость женского населения к профилактическим мероприятиям. Генерализация результатов должна проводиться с большой осторожностью, учитывая особенности дизайна исследования.

Авторство

Бессонова О. Г., Саввина Н. В. и Гржибовский А. М. являются авторами идеи и планировали дизайн исследования. Бессонова О. Г. производила сбор данных. Бессонова О. Г. и Гржибовский А. М. проводили анализ данных. Бессонова О. Г. подготовила первый вариант рукописи. Все авторы участвовали в критической оценке результатов и подготовке заключительной версии. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед подачей рукописи в журнал.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов

Бессонова Оксана Германовна — ORCID 0000-0001-8209-1660

Саввина Надежда Валерьевна — ORCID 0000-0003-2441-6193

Гржибовский Андрей Мечиславович — ORCID 0000-0002-5464-0498

Список литературы / References

1. Алябьев Ф. В., Агеева А. М., Загулов Г. В. Вклад смертности от отравления этиловым спиртом в структуру насильственной смерти в г. Томске за период с 1992 по 2004 г. // Вестник Томского государственного университета. 2006. № 292 (2). С. 274–276.

Alyabiev F. V., Ageeva A. M., Zagulov G. V. Contribution of the mortality from alcohol poisoning to the structure of violent death in tomsk from 1992 to 2004 year. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta* [Tomsk State University Journal]. 2006, 292 (2), pp. 274–276. [In Russian]

2. Бобков Е. Н. Деятельность наркологической службы в Республике Саха (Якутия) // Вопросы наркологии. 2016. № 11–12. С. 15–20.

Bobkov E. N. The activities of drug addiction service in the Republic of Sakha (Yakutia). *Voprosy narkologii* [Questions of Narcology]. 2016, 11–12, pp. 15–20. [In Russian]

3. Бойцов С. А., Самородская И. В., Семёнов В. Ю. Влияние медицинских и немедицинских факторов на смертность населения: роль алкоголя // Социальная и клиническая психология. 2016. № 13 (2). С. 97–105.

Boitsov S. A., Samorodskaya I. V., Semyonov V. Yu. Role of Medical and Non-Medical Factors in Mortality Rate: Alcohol. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhologiya* [Russian Society of Psychiatrists]. 2016, 13 (2), pp. 97–105. [In Russian]

4. Зимица Л. А., Жоголев П. В., Семенов А. В., Лелюх Т. Д., Лунёнок С. В., Маслаускайте Л. С. Анализ летальных случаев массового отравления метиловым спиртом в г. Иркутск // Sci Eur. 2018. № 32. С. 28–35.

Zimina L. A., Zhogolev P. V., Semenov A. V., Lelyukh T. D., Lunenok S. V., Maslauskaite L. S. Analysis of lethal cases of mass methyl alcohol poisoning in Irkutsk. *Sci Eur*. 2018, 32, pp. 28–35. [In Russian]

5. Иноземцев Е. С. Потребление алкоголя и смертность в РФ: Факторы и цены // Антинаркотическая безопасность. 2013. № 1(1). С. 83–87.

Inozemtsev E. S. Alcohol consumption and mortality in Russia: factors and prices. *Antinarkoticheskaya bezopasnost'* [Drug safety]. 2013, 1 (1), pp. 83–87. [In Russian]

6. Лоскутникова Е. И., Гиль А. Ю., Алехин И. Н., Хальфин Р. А. Анализ заболеваемости отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя в Иркутской области за период с 2010 по 2017 год // Сеченовский вестник. 2019. № 10 (2). С. 36–44.

Loskutnikova E. I., Gil' A. Yu., Alekhin I. N., Khal'fin R. A. Analysis of morbidity with poisoning with ethanol and surrogate alcohol in Irkutsk region between 2010 and 2017. *Sechenovskii vestnik* [Sechenov Medical Journal]. 2019, 10 (2), pp. 36–44. [In Russian]

7. Немцов А. В. Смерти в январе — Россия: 2004–2016 // Социальные аспекты здоровья населения. 2017. № 6. С. 2–2.

Nemtsov A. V. January deaths in Russia, 2014–2016. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [Social aspects of population health]. 2017, 6, pp. 2–2. [In Russian]

8. Немцов А. В., Шельгин К. В., Савельев Д. В. Сезонность смертельных отравлений алкоголем, алкогольных психозов и потребления (продажи) алкоголя в Москве в 2000–2015 гг. // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. № 4. С. 32–37.

Nemtsov A. V., Shelygin K. V., Savel'ev D. V. Season-related rates of death caused by alcohol poisoning, alcohol psychoses and alcohol consumption (sale) in Moscow in 2000–2015. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya* [Russian Society of Psychiatrists]. 2017, 4, pp. 32–37. [In Russian]

9. Разводовский Ю. Е. Алкогольная смертность в Беларуси в контексте алкогольной политики // Вопросы наркологии. 2017. № 7. С. 106–117.

Razvodovskii Yu. E. Alcohol-related mortality in Belarus in the context of alcohol policy. *Voprosy narkologii* [Questions of Narcology]. 2017, 7, pp. 106–117. [In Russian]

10. Babor T. F., Caetano R., Casswell S., Edwards G., Giesbrecht N., Graham K., et al. Alcohol: No Ordinary Commodity: Research and Public Policy. *Oxford University Press*, 2010. Available from: <https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780199551149.001.0001/acprof-9780199551149>

11. Herttua K., Östergren O., Lundberg O., Martikainen P. Influence of affordability of alcohol on educational disparities in alcohol-related mortality in Finland and Sweden: a time series analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2017 Oct 23, jech-2017-209636. Available from: <https://jech.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jech-2017-209636>

12. Imtiaz S., Shield K. D., Roerecke M., Samokhvalov A. V., Lönnroth K., Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. *Eur Respir J*. 2017 Jul 13, 50 (1), p. 1700216.

13. Nelson J. P., McNall A. D. Alcohol prices, taxes, and alcohol-related harms: A critical review of natural experiments in alcohol policy for nine countries. *Health Policy (New York)*. 2016 Mar, 120 (3), pp. 264-72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2016.01.018>

14. Probst C., Roerecke M., Behrendt S., Rehm J. Gender differences in socioeconomic inequality of alcohol-attributable

mortality: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2015 May, 34 (3), pp. 267-77. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dar.12184>

15. World Health Organization. Status report on alcohol consumption, harm and policy responses in 30 European countries 2019, 2019, pp. 1-64.

Контактная информация:

Бессонова Оксана Германовна — аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения, общей гигиены и биоэтики медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова»

Адрес: 677016, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Ойунского, д. 27

E-mail: 89644183998@mail.ru

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ДАННЫХ В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: СВЕРТОЧНЫЕ НЕЙРОННЫЕ СЕТИ

© 2021 г. А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов, К. М. Параскевопуло, Т. Х. Мамедов

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого»,
г. Красноярск

Одним из современных средств, позволяющих в медицинских исследованиях анализировать и распознавать не просто набор данных об исследуемых объектах или пациентах, а использовать в качестве изучаемого объекта изображение, являются сверточные нейронные сети. Ввиду значительной роли визуальных методов диагностики при оказании медицинской помощи использование интеллектуального распознавания результатов данных методов приобретает существенную актуальность. На текущий момент сверточные нейронные сети получили достаточно широкое распространение в работах, посвященных повышению качества диагностики в различных сферах медицины. Однако достаточно сложные математический аппарат, на основе которого функционируют сверточные нейронные сети, и инструменты их построения не позволяют широко внедрить данные модели в исследовательскую медицинскую практику. Целью данной статьи является представление методологии и возможностей применения сверточных нейронных сетей в медицинских исследованиях, а также представление примера построения сверточной нейронной сети для решения задачи классификации медицинских изображений. В статье приведены методологические основы функционирования сверточных нейронных сетей, описание набора данных для построения таких моделей, пример построения модели сверточной нейронной сети для решения задачи классификации дерматоскопических изображений с применением библиотек tensorflow и keras на языке python, а также рекомендации по представлению результатов построения сверточных нейронных сетей.

Ключевые слова: Интеллектуальный анализ данных, сверточные нейронные сети, tensorflow, keras, python, математическое моделирование, isic-archive

INTELLIGENT DATA ANALYSIS IN BIOMEDICAL RESEARCH: CONVOLUTIONAL ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS

A. N. Narkevich, K. A. Vinogradov, K. M. Paraskevopulo, T. H. Mamedov

Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Convolutional neural networks are one of the modern tools that allow medical research to analyze and recognize not just a set of data about the objects under study or patients, but to use an image as the object under study. Due to the significant role of visual diagnostic methods in the provision of medical care, the use of intelligent recognition of the results of these methods becomes essential. At the moment, convolutional neural networks become widespread in research on the quality of diagnostics in various fields of medicine. However, complex mathematical apparatus behind convolutional neural networks function, and the tools for their construction limit implementation of these models into medical research and practice. This paper provides a gentle introduction to the methodology and application possibilities of convolutional neural networks in medical research. In this paper the reader will find methodological foundations behind convolutional neural networks, a description of a data set for building such models, an example of construction of a convolutional neural network model for classification of dermatoscopic images using TensorFlow and Keras libraries in Python as well as recommendations on how to present the results of building convolutional neural networks.

Key word: Intelligent data analysis, convolutional neural networks, TensorFlow, Keras, Python, mathematical modeling, isic-archive

Библиографическая ссылка:

Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Параскевопуло К. М., Мамедов Т. Х. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: сверточные нейронные сети // Экология человека. 2021. № 5. С. 53–64.

For citing:

Narkevich A. N., Vinogradov K. A., Paraskevopulo K. M., Mamedov T. H. Intelligent Data Analysis in Biomedical Research: Convolutional Artificial Neural Networks. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 5, pp. 53-64.

В современных медицинских исследованиях все большую распространенность получают интеллектуальные методы анализа данных, автоматизированные средства распознавания объектов, а также математические алгоритмы, требующие минимального участия исследователя [4, 9, 12, 15, 16]. Одним из таких средств, позволяющих анализировать и распознавать не просто набор данных об исследуемых объектах, а использовать в качестве изучаемого объекта изображение, являются сверточные нейронные сети [2, 8,

13, 26]. Ввиду значительной роли визуальных методов диагностики при оказании медицинской помощи использование интеллектуального распознавания результатов данных методов приобретает существенную актуальность [3, 5, 10, 14, 24].

На текущий момент сверточные нейронные сети получили достаточно широкое распространение в работах, посвященных повышению качества диагностики в области онкологии [7, 17], рентгенологии [6, 21], гистологии [11, 23] и других областях медицины [1,

25] путем классификации медицинских изображений. Однако достаточно сложные математический аппарат, на основе которого функционируют сверточные нейронные сети, и инструменты их построения [22, 27] не позволяют широко внедрить данные модели в исследовательскую медицинскую практику.

Задача классификации при применении сверточных нейронных сетей возникает перед исследователем, когда необходима разработка автоматизированных или полуавтоматизированных инструментов, которые позволяют с минимальным участием человека отнести медицинское изображение к одному из классов, например, «есть патология на рентгенограмме» или «на рентгенограмме нет патологии», «злокачественное новообразование» или «доброкачественное новообразование».

Целью данной статьи является представление методологии и возможностей применения сверточных нейронных сетей в медицинских исследованиях, а также представление примера построения сверточной нейронной сети для решения задачи классификации медицинских изображений.

Методологические основы функционирования сверточных нейронных сетей

Если математическая модель классической искусственной нейронной сети это попытка построить математический аналог головного мозга и математически имитировать передачу нервного импульса между нейронами, то модель сверточной нейронной сети это попытка математически имитировать передачу визуального нервного импульса между слоями коры головного мозга [19]. Под визуальным нервным импульсом подразумевается цифровое изображение. Сверточные нейронные сети в большей мере используются при анализе и классификации именно цифровых изображений. В связи с этим структурной единицей сверточной нейронной сети является математический нейронный слой.

Сверточная нейронная сеть является комбинацией различных слоев. В сверточных нейронных сетях чаще всего используются сверточные, максимизирующие, усредняющие и полносвязные слои. Сверточный слой представляет собой набор двумерных ядер, которые «пробегают» по входному или полученному на предыдущем слое изображению, путем чего осуществляется его «свертка». На рис. 1 представлен пример двумерного ядра размером 3×3 .

0,25	0,81	0,05
0,62	0,36	0,58
0,99	1,12	0,13

Рис. 1. Пример ядра для свертки размером 3×3

Каждое ядро является двумерной матрицей коэффициентов, на которые перемножаются значения пикселей входного изображения. До обучения сверточной нейронной сети коэффициенты ядра носят случайный характер, а в процессе обучения приобретают значения, позволяющие оценивать характерные признаки изображений, которые, по «мнению» сверточной нейронной сети, наиболее важны для распознавания подаваемых на вход цифровых изображений. Иллюстрация функционирования сверточного слоя представлена на рис. 2.

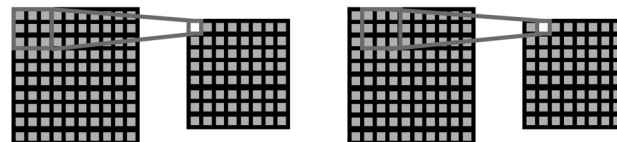


Рис. 2. Иллюстрация функционирования сверточного слоя

Как видно на рис. 2, с использованием ядра 3×3 путем перемножения ее коэффициентов на значения девяти пикселей изображения, образующих квадрат 3×3 , производится свертка данного участка цифрового изображения. Таким образом, девять пикселей входного изображения преобразуются в один пиксель выходного. В связи с этим, как правило, размер выходного изображения меньше, чем входного. На следующем этапе осуществляется смещение ядра относительно входного изображения и осуществляется свертка следующего участка. Необходимо отметить, что смещение ядра может производиться не на один пиксель, а может регулироваться разработчиком.

Важным моментом является то, что при функционировании глубоких сверточных нейронных сетей все элементы выходных изображений преобразуются дополнительно с помощью функции активации. Наибольшее распространение среди функций активации в сверточных нейронных сетях получила функция ReLU (rectified linear unit). Данная функция обнуляет все отрицательные значения. Помимо функции ReLU могут быть использованы такие функции, как ступенчатая, сигмоидная или линейная, гиперболический тангенс, а также многочисленные их модификации [18, 20].

Как уже было отмечено выше, сверточный слой — набор различных ядер. Размер ядер может варьировать, но в рамках одного сверточного слоя, как правило, выбирается одинаковый размер всех входящих в слой ядер. Таким образом, на выходе из сверточного слоя формируется набор изображений, каждое из которых является сверткой входного изображения определенным ядром — чем больше ядер включает в себя сверточный слой, тем больше формируется изображений на выходе из него.

Максимизирующий и усредняющий слои функционируют практически по тому же принципу, что и сверточный. Важным отличием является непосредственное преобразование значений входного изображения. Если в сверточном слое каждый пиксель участка изображения перемножается на определенный коэффициент, то

в максимизирующем слое выбирается максимальное значение из всех, а в усредняющем определяется их среднее арифметическое. На рис. 3 приведены результаты применения максимизирующего слоя, а на рис. 4 — усредняющего.

0,47	0,02	0,98	0,27
0,22	0,47	0,33	0,12
0,49	0,74	0,32	0,54
0,67	0,58	0,11	0,84

0,98	0,98
0,74	0,84

Рис. 3. Результаты применения максимизирующего слоя

0,47	0,02	0,98	0,27
0,22	0,47	0,33	0,12
0,49	0,74	0,32	0,54
0,67	0,58	0,11	0,84

0,45	0,42
0,44	0,45

Рис. 4. Результаты применения усредняющего слоя

Как видно из представленного на рис. 3 примера, из девяти значений пикселей входного изображения выбрано максимальное (0,98), которое является результатом и присваивается значению в выходном изображении. При применении усредняющего слоя из этих же девяти значений получено среднее арифметическое (0,45).

Таким образом, максимизирующие и усредняющие слои не меняют количество изображений, а лишь уменьшают их размеры, то есть если на входе максимизирующего или усредняющего слоев имеется 100 изображений, полученных путем прохождения изначального изображения через другие слои, то и на выходе будет получено 100 изображений, но меньшего размера. Так, данные слои позволяют исключить менее важную информацию для классификации первоначального изображения. Необходимо отметить, что наибольшую распространенность в сверточных нейронных сетях получил именно максимизирующий слой.

Основой структуры сверточной нейронной сети является комбинация сверточных и максимизирующих или усредняющих слоев для постепенного преобразования входного изображения так, чтобы исключить все незначимые для классификации элементы и сконцентрировать те элементы, на основе которых будет приниматься окончательное «решение» о принадлежности изображения к одному из

классов. Однако сами по себе данные слои не позволяют отнести изображение к одному из классов. Как правило, в конце сверточной нейронной сети все двумерные изображения, которые были получены в ходе преобразования, векторизуются, то есть двумерные матрицы преобразуются в одномерный вектор значений (рис. 5).

0,47	0,02
0,22	0,47

0,47	0,02	0,22	0,47
------	------	------	------

Рис. 5. Пример векторизации двумерного изображения в одномерное

После векторизации данные передаются в один или несколько полносвязных слоев, на выходе из которых и принимается окончательное «решение» сверточной нейронной сети, к какому из классов относится изображение. В наборе полносвязных слоев каждый нейрон предыдущего слоя связан с помощью синапсов с каждым нейроном следующего слоя (рис. 6).

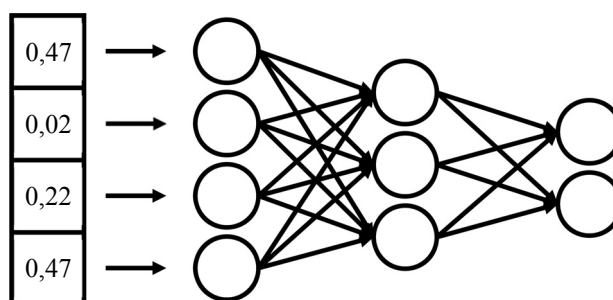


Рис. 6. Пример распространения векторизованных значений по полносвязным слоям

На первом шаге значения подаются на нейроны первого полносвязного слоя нейронной сети. После этого все значения передаются на все нейроны второго полносвязного слоя. То есть значение, поступившее на первый нейрон первого слоя, далее передается на каждый нейрон второго слоя (на рис. 6 на 1, 2 и 3 нейроны второго слоя). При этом со второго нейрона первого слоя также передается на все нейроны второго слоя и так далее.

После того как все значения с первого полносвязного слоя поступили на нейроны второго полносвязного слоя, начинается функционирование классического математического нейрона. Функционирование классического математического нейрона (например, первого нейрона второго слоя) заключается в проведении нескольких математических операций:

1. По входным синапсам первого нейрона второго слоя поступают значения со всех нейронов первого слоя.
2. Каждый синапс имеет свой вес, на который умножается значение, приходящее по этому синапсу.

Под весом синапса понимается обычный математический коэффициент.

3. Перемноженные на соответствующие коэффициенты значения со всех синапсов нейрона передаются на сумматор, где суммируются в одно значение.

4. Значение с сумматора преобразуется с помощью одной из функций активации (сигмоидная функция, гиперболический тангенс, Softmax и т. д.). Преобразование значения осуществляется для того, чтобы полученное после сумматора значение (которое может быть довольно большим) привести к определенному диапазону.

5. После преобразования значение передается на все нейроны следующего слоя нейронной сети.

Если полносвязных слоев много, то такая процедура повторяется на каждом полносвязном слое и затем на выходном слое. Количество нейронов на выходном слое, как правило, равно числу классов, на которые исследователь предполагает классифицировать изображения. Так как классически таких классов два, то и, как правило, выходных нейронов также два. При этом выходное значение на первом нейроне выходного слоя характеризует степень принадлежности изображения к первому классу, а на втором нейроне — ко второму классу. На каком нейроне выходного слоя будет значение больше, к тому классу и относится изображение.

Таким образом, классическая структура сверточной нейронной сети представляет собой комбинацию нескольких сверточных и максимизирующих или усредняющих слоев с различными размерами ядер и шагов их смещения с включением в конце нескольких полносвязных слоев.

Представленная структура сверточной нейронной сети и ее процесс функционирования позволяют осуществлять постепенное преобразование поступившего на первый слой сети цифрового изображения в ответ, выражающийся в значениях на выходных нейронах последнего полносвязного слоя.

Важно учитывать, что сама по себе сконструированная сверточная нейронная сеть не сможет осуществлять верную классификацию имеющихся у исследователя цифровых изображений. Для этого она должна быть обучена на наборе изображений с заранее известными классами, для классификации на которые предполагается обучить сверточную нейронную сеть. Данный набор делится на две части — на обучающее множество (обычно составляет 70 % от первоначального набора изображений) и тестовое (обычно составляет 30 % от первоначального набора изображений). Обучающее множество используется для непосредственного обучения сверточной нейронной сети, а тестовое — для оценки качества классификации.

Обучение сверточной нейронной сети осуществляется, как правило, по следующему алгоритму. Первоначально сверточная нейронная сеть создается (инициализируется) со случайными значениями ядер сверточных слоев и случайными весами синапсов

полносвязных слоев. Затем на первый слой сверточной нейронной сети подается первое изображение из обучающего множества. Это изображение проходит до последнего полносвязного слоя, на нейронах которого оценивается предполагаемый класс изображения. Если предполагаемый класс изображения совпадает с заранее известным классом, то осуществляется переход к следующему изображению. Если предполагаемый класс изображения не совпадает с заранее известным классом, то получившаяся ошибка распространяется обратно от последнего полносвязного слоя к первому слою сверточной нейронной сети, корректируя веса синапсов и коэффициенты ядер сверточных слоев так, чтобы класс на выходе сверточной нейронной сети совпал с заранее известным классом. Затем осуществляется переход к следующему изображению.

Таким образом осуществляется проход всех изображений обучающего множества по сверточной нейронной сети с попутной коррекцией весов синапсов и коэффициентов ядер сверточных слоев так, чтобы максимальное число изображений было классифицировано правильно. Так как для обучения сверточных нейронных сетей, как правило, используются довольно большие объемы изображений, обновление весов синапсов и коэффициентов ядер сверточных слоев осуществляется после прохода пакета изображений (тензора). Проход одного пакета изображений по сети называется эпохой. В зависимости от объема имеющихся изображений и структуры сверточной нейронной сети для ее обучения может потребоваться от одной до большого числа эпох.

После окончания обучения сверточной нейронной сети осуществляется оценка качества классификации с помощью изображений, входящих в тестовое множество. Для определения качества классификации используются показатели доли верно классифицированных изображений из тестового множества, а также показатели чувствительности, специфичности и точности.

Описание набора данных для построения сверточной нейронной сети

Примером набора данных для построения сверточной нейронной сети послужит набор дерматоскопических изображений образований кожи The International Skin Image Collaboration, расположенный на сайте <https://www.isic-archive.com>. Используемый нами набор данных состоял из 7 088 изображений, разделенных на 2 класса — изображения с доброкачественными образованиями кожи (5 670 изображений) и изображения со злокачественными образованиями кожи (1 418 изображений). На рис. 7 представлены примеры доброкачественного и злокачественного образований кожи.

Для использования представленных изображений для обучения сверточной нейронной сети они должны быть размещены на рабочем компьютере в папке с определенной структурой. Для начала создана папка

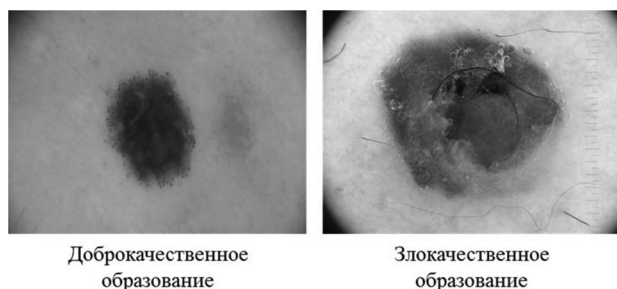


Рис. 7. Примеры доброкачественного и злокачественного образований кожи

«Image», которая размещена в папке, имеющей путь «C:/Модель CNN/». В папке «Image» размещены две папки: «Train» и «Test». В обеих из этих папок созданы еще две папки: «d» и «z». В папке «Train» размещены изображения, которые будут использоваться для обучения сверточной нейронной сети, а в папке «Test» — для тестирования. В папках «d» размещены изображения, на которых представлены доброкачественные образования кожи, а в папке «z» — злокачественные.

После размещения всех изображений по папкам на рабочем компьютере в папке «Train/d» находилось 3 906 изображений, в папке «Train/z» — 1 764, в папке «Test/d» — 975, а в папке «Test/z» — 443 изображения.

Дальнейшая иллюстрация построения сверточной нейронной сети будет осуществляться на представленных изображениях, размещенных указанным образом по папкам на рабочем компьютере.

Построение модели сверточной нейронной сети

Наиболее мощным аппаратом для построения и настройки сверточных нейронных сетей обладает язык программирования python с использованием дополнительных библиотек tensorflow (<https://www.tensorflow.org>) и keras (<https://keras.io>). При написании данной статьи использовались Python версии 3.8.6, библиотека tensorflow версии 2.3.1, библиотека keras версии 2.4.0. Построение сверточных нейронных сетей с применением библиотек tensorflow и keras осуществляется в несколько этапов. На первом этапе загружаются необходимые библиотеки и подключаются папки с изображениями, которые будут использоваться для построения сверточной нейронной сети (подготовительный этап). На следующем этапе настраивается предобработка изображений для их использования при построении сверточной нейронной сети (этап предобработки изображений). Дальнейший этап заключается в конструировании структуры сверточной нейронной сети и настройке ее обучения (этап инициализации). В последующем осуществляется непосредственное обучение инициализированной сети (этап обучения). На заключительном этапе оценивается качества полученной сверточной нейронной сети (этап оценки качества).

Как уже было отмечено выше, первым этапом построения сверточной нейронной сети является подгото-

вительный этап. В рамках реализации данного этапа необходимо выполнить следующие манипуляции.

Если на рабочем компьютере установлена недостаточно «свежая» версия Python, необходимо импортировать обновленные функции, которые будут использоваться в процессе построения сверточной нейронной сети:

```
from __future__ import absolute_import, division, print_function, unicode_literals
```

Если при выполнении всего дальнейшего программного кода не будут возникать ошибки, то подключение обновленных функций не требуется, но для исключения данных ошибок предпочтительнее им воспользоваться.

Далее необходимо импортировать необходимые для построения сверточной нейронной сети модули:

```
import os
import matplotlib.pyplot as plt
import numpy as np
import tensorflow as tf
from tensorflow.keras.preprocessing.image import ImageDataGenerator
import logging
from keras.utils import plot_model
```

После подключения всех необходимых модулей необходимо связать папки на рабочем компьютере, в которых расположены изображения, и переменные, которые будут представлять совокупность этих изображений в программном коде:

```
zip_dir = 'C:/Модель CNN/'
zip_dir_base = os.path.dirname(zip_dir)
base_dir = os.path.join(os.path.dirname(zip_dir), 'Image')
train_dir = os.path.join(base_dir, 'train')
test_dir = os.path.join(base_dir, 'test')
train_d_dir = os.path.join(train_dir, 'd')
train_z_dir = os.path.join(train_dir, 'z')
test_d_dir = os.path.join(test_dir, 'd')
test_z_dir = os.path.join(test_dir, 'z')
```

После выполнения данного раздела программного кода к переменным train_d_dir и test_d_dir будут привязаны пути на рабочем компьютере к изображениям, которые представляют обучающую и тестовую выборки класса доброкачественных образований, а к переменным train_z_dir и test_z_dir — класса злокачественных образований.

Для того чтобы в процессе построения сверточной нейронной сети осуществлять контроль за числом изображений, которые расположены в целевых папках, и их правильным подключением, можно использовать следующий программный код:

```
num_d_tr = len(os.listdir(train_d_dir))
num_z_tr = len(os.listdir(train_z_dir))
num_d_test = len(os.listdir(test_d_dir))
num_z_test = len(os.listdir(test_z_dir))
total_train = num_d_tr + num_z_tr
total_test = num_d_test + num_z_test
print('Доброкачественных в обучающем наборе данных: ', num_dobro_tr)
```

```

print(<Злокачественных в обучающем наборе
данных: ', num_zlo_tr)
print(<Доброкачественных в тестовом наборе
данных: <, num_dobro_test)
print(<Злокачественных в тестовом наборе
данных: <, num_zlo_test)
print(<—>)
print(<Всего изображений в обучающем наборе
данных: ', total_train)
print(<Всего изображений в тестовом наборе
данных: <, total_test)

```

Данный программный код позволит подсчитать число изображений, расположенных в каждой целевой папке и вывести данную информацию на экран. На этом подготовительный этап закончен, и может быть осуществлен переход к этапу настройки предобработки изображений.

При обучении сверточной нейронной сети проход изображений по сети осуществляется не по одному, а так называемыми тензорами (пакетами). Такое тензорное обучение сверточной нейронной сети приводит к тому, что обновление параметров сети осуществляется не после прохода каждого изображения, а после прохода всего тензора изображений. В связи с этим необходимо задать размер используемых тензоров.

Довольно часто возникает ситуация, когда в распоряжении исследователя имеются изображения разнообразного размера. Помимо этого изображения могут быть довольно больших размеров. Использование разнообразных по размеру изображений приведет к ошибкам при ее обучении, а большие размеры изображений приведут к существенному увеличению самой сети так, что ее обучение будет настолько длительным, что актуальность построения такой сверточной нейронной сети, скорее всего, исчезнет. Для того чтобы задать размер тензора и стандартизовать размеры изображений, необходимо использовать следующий программный код:

```

BATCH_SIZE_TRAIN = 32
BATCH_SIZE_TEST = 32
IMG_SHAPE = 224

```

Выполнение данного программного кода задаст размер тензора для обучающего и тестового наборов изображений, включающего 32 изображения, а размеры всех изображений будут приведены к значениям 224×224 пикселя.

Далее на этапе предобработки изображений устанавливаются дополнительные настройки предобработки. Прежде чем перейти к демонстрации программного кода установки дополнительных настроек предобработки изображений, необходимо отметить несколько достаточно важных моментов. Во-первых, каждый цветовой канал (R, G и B) всех пикселей изображений стандартно имеет диапазон значений от 0 до 255. Использование таких изображений неминуемо приведет к ошибкам в обучении сверточной нейронной сети. В связи с этим необходимо привести значения всех пикселей изображений к диапазону от 0 до 1 (нормализация изображений).

Во-вторых, при построении сверточных нейронных сетей, как и при построении классических нейронных сетей, существует так называемая проблема переобучения. Данная проблема заключается в том, что нейронная сеть достаточно хорошо распознает изображения, на которых она обучается, но практически неспособна распознавать изображения, не входящие в обучающий набор. Для контроля переобучения сверточной нейронной сети, как правило, из обучающего набора изображений выделяется часть, которая не участвует непосредственно в обучении, а используется для контроля способности распознавать изображения, на которых она не обучалась. Данная часть, как правило, называется валидационным набором.

В-третьих, использование для обучения сверточной нейронной сети ограниченного или стандартизованного набора изображений может привести к тому, что нейронная сеть обучится распознавать изображения, приведенные к определенному стандарту. При этом незначительное изменение поступающего на обученную таким образом сеть изображения приведет к его неправильной классификации. Для того чтобы избежать этого, могут быть использованы два наиболее распространенных подхода. Один заключается в том, что можно увеличить число изображений, которые входят в обучающий набор, тем самым представить сверточной нейронной сети при обучении довольно большое число разнообразных изображений. Данный подход можно считать весьма эффективным, но на практике его применение достаточно затруднительно ввиду того, что исследователь, как правило, ограничен числом имеющихся изображений по различным причинам. Второй подход заключается в том, что можно попытаться изменить различные характеристики имеющихся изображений для их разнообразия. Как правило, на практике наиболее подходящим является именно второй подход. Для его реализации необходимо использовать следующий программный код:

```

train_image_generator = ImageDataGenerator(
    rescale=1./255, validation_split=0.2, rotation_
    range=15, width_shift_range=40, height_shift_
    range=40, zoom_range=0.1, horizontal_flip=True,
    vertical_flip=True)
test_image_generator = ImageDataGenerato
r(rescale=1./255, rotation_range=15, width_
    shift_range=40, height_shift_range=40, zoom_
    range=0.1, horizontal_flip=True, vertical_flip=True)

```

Выполнение данного программного кода приведет к нормализации значения пикселей всех изображений ($\text{rescale}=1./255$), выделению из обучающего набора изображений валидационного набора в объеме 20 % изображений от числа изображений, входящих в обучающий набор ($\text{validation_split}=0.2$). Независимо от используемого подхода исследователя к увеличению разнообразия обучающих изображений (увеличение числа изображений или изменение их характеристик) данные два параметра функции `ImageDataGenerator` являются обязательными. Если исследователь при-

нимает решение об увеличении разнообразия изображений за счет увеличения их числа, то остальные параметры функции `ImageDataGenerator` могут быть упущены. Если же исследователь принимает решение об увеличении разнообразия изображений за счет изменения их характеристик, то это может быть реализовано за счет следующих параметров функции `ImageDataGenerator`. Может быть задан случайный поворот изображения на заданное число градусов (`rotation_range=15`), случайный сдвиг по горизонтали на заданное число пикселей (`width_shift_range=40`) и по вертикали (`height_shift_range=40`), случайное увеличение изображения на заданный процент (`zoom_range=0.1` — случайное увеличение от 0 до 10 %), случайное зеркальное отражение изображения относительно горизонтальной (`horizontal_flip=True`) и вертикальной (`vertical_flip=True`) оси.

После установки дополнительных настроек предобработки изображений осуществляется формирование тензоров (пакетов изображений) с учетом следующих настроек:

```
train_data_gen = train_image_generator.  
flow_from_directory(directory=train_dir, target_  
size=(IMG_SHAPE, IMG_SHAPE), batch_  
size=BATCH_SIZE_TRAIN, shuffle=True, class_  
mode='binary', subset='training')
```

```
val_data_gen = train_image_generator.  
flow_from_directory(directory=train_dir,  
target_size=(IMG_SHAPE, IMG_SHAPE), batch_  
size=BATCH_SIZE_TRAIN, shuffle=True, class_  
mode='binary', subset='validation')
```

```
test_data_gen = test_image_generator.  
flow_from_directory(directory=test_dir, target_  
size=(IMG_SHAPE, IMG_SHAPE), batch_  
size=BATCH_SIZE_TEST, shuffle=False, class_  
mode='binary')
```

После выполнения данного программного кода будут сгенерированы три набора тензоров (для обучения — `train_data_gen`, для контроля переобучения — `val_data_gen` и тестирования — `test_data_gen`) из изображений, расположенных в соответствующих папках на рабочем компьютере (`directory`), которые будут приведены к указанному размеру (`target_size`). Каждый тензор будет включать в себя заранее указанное число изображений (`batch_size`). Помимо этого может быть указана необходимость случайного включения изображений в тензоры (`shuffle=True`). В случае указания `shuffle=False` изображения будут включаться в тензоры по порядку того, как они расположены в папках на рабочем компьютере. Также указывается число классов, на которое предполагается классифицировать изображения (`class_mode='binary'`) и название набора тензоров (`subset`).

На этапе инициализации сети осуществляется ее конструирование. Как было указано выше, сверточная нейронная сеть — это комбинация сверточных и максимизирующих или усредняющих слоев с последующим добавлением классической многослойной

нейронной сети. Таким образом и осуществляется конструирование нейронной сети:

```
model = tf.keras.models.Sequential([  
    tf.keras.layers.Conv2D(1000, (5, 5),  
activation='relu', input_shape=(224, 224, 3)),  
    tf.keras.layers.MaxPooling2D(3, 3),  
    tf.keras.layers.Conv2D(500, (5, 5),  
activation='relu'),  
    tf.keras.layers.MaxPooling2D(3, 3),  
    tf.keras.layers.Conv2D(250, (5, 5),  
activation='relu'),  
    tf.keras.layers.MaxPooling2D(3, 3),  
    tf.keras.layers.Flatten(),  
    tf.keras.layers.Dense(512, activation='tanh'),  
    tf.keras.layers.Dense(64, activation='tanh'),  
    tf.keras.layers.Dense(2, activation='softmax')  
)
```

Приведенный программный код сформирует следующую структуру сверточной нейронной сети. Первым будет сверточный слой с ядром 5×5, функцией активации ReLU. Данный слой получает на входе тензор (пакет) изображений размеров 224×224 с тремя цветовыми каналами (R, G и B), а на выходе дает 1 000 масок размером 220×220. Уменьшение размера с 224×224 до 220×220 связано с тем, что ядро 5×5 может учитывать пиксели изображений, которые находятся от края больше чем на 2 пикселя. В связи с этим с каждого края изображения удаляются по 2 пикселя. Следующий максимизирующий слой на входе получает 1 000 масок размером 220×220 и уменьшает их в 3 раза за счет прохода ядром 3×3. Так, на выходе из второго слоя формируется 1 000 масок размером 73×73. Следующий сверточный слой из данных масок формирует 500 масок размером 69×69. Следующий максимизирующий слой уменьшает 500 масок до размера 23×23. Следующая комбинация сверточного и максимизирующего слоев сначала уменьшает число масок до 250 с размером 19×19, а затем уменьшает размер данных масок до 6×6. После трех комбинаций сверточных и максимизирующих слоев из трех каналов изображений 224×224 получаются 250 масок размером 6×6 пикселей. Общее число пикселей такого результата составляет 9 000 (6×6×250 = 9 000 пикселей).

Следующий слой (`Flatten`) переводит набор двумерных масок в один вектор значений (векторизация). То есть 250 масок размером 6×6 преобразуются в последовательный набор из 9 000 значений. Полносвязные слои (`Dense`) являются классическими слоями многослойной нейронной сети. Первый полносвязный слой получает 9 000 значений и передает их на 512 нейронов следующего полносвязного слоя с функцией активации гиперболический тангенс (`tanh`). После этого 512 значений полносвязного слоя передаются на слой, состоящий из 64 нейронов с функцией активации гиперболический тангенс. И на заключительном этапе 64 значения передаются на 2 выходных нейрона с функцией активации `Softmax`. Таким образом, из трех каналов изображений 224×224 на выходе получаются

всего 2 значения, каждое из которых отвечает за определенный класс изображения. Если на первом выходном нейроне значение больше, чем на втором, то изображению присваивается первый класс, если наоборот — то второй.

После конструирования нейронной сети выполнение следующей строки программного кода позволит получить упрощенную иллюстрацию процесса прохождения изображений по полученной сверточной нейронной сети (рис. 8):

```
model.summary()
```

На рис. 8 также можно увидеть число весов нейронов полносвязных слоев и коэффициентов ядер сверточных слоев, которое содержит полученная сверточная нейронная сеть, и сколько из них будут корректироваться в процессе обучения. В приведенном примере сверточная нейронная сеть содержит 20 343 224 веса нейронов и коэффициента ядер сверточных слоев, все из которых будут корректироваться при обучении сети.

Еще одним шагом этапа инициализации является настройка обучения сверточной нейронной сети. Данная настройка включает в себя указание оптимизатора (как правило, используется оптимизатор Adam), функцию ошибки (для классических классификационных задач используется `sparse_categorical_crossentropy`) и метрика, по которой будет оцениваться качество обучения (как правило, `accuracy`):

```
model.compile(optimizer='adam', loss='sparse_categorical_crossentropy', metrics=['accuracy'])
```

После проведения этапа инициализации осуществ-

ляется переход к непосредственному этапу обучения сверточной нейронной сети с помощью следующего программного кода:

```
history = model.fit_generator(train_data_gen, steps_per_epoch=int(np.ceil(total_train / float(BATCH_SIZE_TRAIN))), epochs=10, validation_data=val_data_gen, class_weight={0 : 1, 1 : 2.2143})
```

Данная конструкция программного кода позволяет сохранять процесс обучения в переменную `history`, которая понадобится на заключительном этапе. Для обучения указывается обучающий набор (`train_data_gen`) тензоров (пакетов изображений), число эпох обучения (`epochs`), валидационный набор (`validation_data_gen`) тензоров, а также число шагов на одну эпоху. Число шагов на эпоху может задаваться непосредственно числом или конструкцией, как в приведенном примере. Данная конструкция позволяет получить отношение общего числа изображений в обучающем наборе к размеру обучающего тензора, что и является числом шагов на одну эпоху.

Помимо всего вышеперечисленного при обучении сверточной нейронной сети могут указываться веса классов изображений (`class_weight`). Необходимость указания весов классов может появиться, когда число изображений различных классов существенно отличается. Данная необходимость связана с тем, что при существенном преобладании числа изображений одного класса в обучающем наборе нейронная сеть будет хорошо обучаться распознавать именно этот класс, а распознавать

Model: "sequential_45"

Layer (type)	Output Shape	Param #
conv2d_114 (Conv2D)	(None, 220, 220, 1000)	760000
max_pooling2d_108 (MaxPoolin	(None, 73, 73, 1000)	0
conv2d_115 (Conv2D)	(None, 69, 69, 500)	12500500
max_pooling2d_109 (MaxPoolin	(None, 23, 23, 500)	0
conv2d_116 (Conv2D)	(None, 19, 19, 250)	3125250
max_pooling2d_110 (MaxPoolin	(None, 6, 6, 250)	0
flatten_30 (Flatten)	(None, 9000)	0
dense_96 (Dense)	(None, 512)	4608512
dense_97 (Dense)	(None, 64)	32832
dense_98 (Dense)	(None, 2)	130
Total params: 20,343,224		
Trainable params: 20,343,224		
Non-trainable params: 0		

Рис. 8. Упрощенная иллюстрация процесса прохождения изображения по сконструированной сверточной нейронной сети

меньший по численности изображений класс будет обучаться распознавать по остаточному принципу. Для того чтобы этого избежать, обычно используют установку весов классов. Среди используемых изображений в обучающем наборе данных содержится 3 906 изображений доброкачественных образований кожи и 1 764 изображений злокачественных новообразований кожи. То есть изображений злокачественных новообразований кожи в 2,2143 раза меньше. В связи с этим нулевому классу (классу изображений с доброкачественными образованиями кожи) присваивается вес, равный единице, а первому классу (классу изображений со злокачественными новообразованиями) — вес, равный 2,2143.

После обучения и сохранения результатов в переменную *history* на заключительном этапе может быть проведена оценка качества работы обученной сверточной нейронной сети:

```
accuracy = model.evaluate_generator(generator=test_data_gen, steps=np.ceil(total_test / float(BATCH_SIZE_TEST)))
print("Accuracy", accuracy)
```

Данный программный код позволяет протестировать полученную сверточную нейронную сеть на тестовом наборе изображений (*test_data_gen*) и вывести на экран показатели точности классификации (*accuracy*).

При необходимости сохранить полученную сверточную нейронную сеть можно воспользоваться следующим программным кодом:

```
model.save(<C:/Модель CNN/Learning models/Model.h5>)
```

Необходимо отметить, что приведенные участки программного кода могут быть выполнены по частям поочередно, а могут быть выполнены одновременно. В случае запуска приведенного программного кода на

экран будут выведены следующие результаты. После подготовительного этапа будут получены сводные данные по числу изображений в каждом наборе данных (рис. 9).

```
Доброкачественных в тренировочном наборе данных: 3906
Злокачественных в тренировочном наборе данных: 1764
Доброкачественных в тестовом наборе данных: 975
Злокачественных в тестовом наборе данных: 443
--
Всего изображений в тренировочном наборе данных: 5670
Всего изображений в тестовом наборе данных: 1418
```

Рис. 9. Сводные данные по числу изображений

При выполнении этапа предобработки изображений никакой информации на экран не выводится. На этапе инициализации сети будет выведена упрощенная иллюстрация процесса прохождения изображения по сконструированной сверточной нейронной сети (см. рис. 8).

На этапе обучения на экран будет выводиться последовательно процесс обучения (рис. 10). Этот этап самый длительный и в зависимости от числа изображений и числа весов и коэффициентов сверточной нейронной сети может занимать большое количество времени. В процессе обучения в каждую эпоху выводится время, затрачиваемое на эпоху обучения, время, затрачиваемое на один шаг обучения, значение функции ошибки, точность сети, значение функции ошибки и точность на валидационном наборе изображений. В приведенном примере на первую эпоху обучения было затрачено 4 898 секунд, на каждый шаг в среднем 28 секунд, значение функции ошибки (*loss*) составило 0,9461, точность (*accuracy*) — 0,6375, значение функции ошибки и точность на валидационном наборе изображений — 0,6232 и 0,6893 соответственно.

```
Epoch 1/10
178/178 [=====] - 4898s 28s/step - loss: 0.9461 - accuracy: 0.6375 - val_loss: 0.6232 - val_accuracy: 0.6893
Epoch 2/10
178/178 [=====] - 4849s 27s/step - loss: 0.7987 - accuracy: 0.7054 - val_loss: 0.8357 - val_accuracy: 0.6893
Epoch 3/10
178/178 [=====] - 4818s 27s/step - loss: 0.7962 - accuracy: 0.7066 - val_loss: 0.8818 - val_accuracy: 0.6893
Epoch 4/10
178/178 [=====] - 4811s 27s/step - loss: 0.7660 - accuracy: 0.7260 - val_loss: 0.8689 - val_accuracy: 0.6893
Epoch 5/10
178/178 [=====] - 4820s 27s/step - loss: 0.7641 - accuracy: 0.7318 - val_loss: 0.8669 - val_accuracy: 0.6893
Epoch 6/10
178/178 [=====] - 4988s 28s/step - loss: 0.7295 - accuracy: 0.7392 - val_loss: 0.8109 - val_accuracy: 0.6893
Epoch 7/10
178/178 [=====] - 5027s 28s/step - loss: 0.7399 - accuracy: 0.7342 - val_loss: 0.8197 - val_accuracy: 0.6893
Epoch 8/10
178/178 [=====] - 5055s 28s/step - loss: 0.7188 - accuracy: 0.7481 - val_loss: 0.7969 - val_accuracy: 0.6893
Epoch 9/10
178/178 [=====] - 5106s 29s/step - loss: 0.6662 - accuracy: 0.7766 - val_loss: 0.6250 - val_accuracy: 0.6893
Epoch 10/10
178/178 [=====] - 5023s 28s/step - loss: 0.6567 - accuracy: 0.7853 - val_loss: 0.6236 - val_accuracy: 0.6893
```

Рис. 10. Процесс обучения сверточной нейронной сети

Сравнивая результаты на первой и последней эпохах обучения, можно сказать, что значение функции ошибки уменьшилось на 30 % (до 0,6567), а точность увеличилась на 23 % (до 0,7853).

На заключительном этапе на экран выводится значение точности на изображениях, входящих в тестовый набор (рис. 11).

Accuracy 0.75241184

Рис. 11. Значение точности на изображениях, входящих в тестовый набор

Таким образом, в результате обучения и тестирования сверточной нейронной сети была получена сеть, классифицирующая изображения с доброкачественными и злокачественными образованиями кожи, с точностью 75,2 %.

Представление результатов построения сверточных нейронных сетей

При представлении результатов построения сверточных нейронных сетей в научной статье или диссертации следует учитывать, что читателя будут интересовать, во-первых, структура сверточной нейронной сети, во-вторых, настройки обучения и, в-третьих, качество классификации.

Структура сверточной нейронной сети может быть представлена в текстовом виде путем описания слоев сверточной нейронной сети, в виде табличной структуры подобно той, которая приведена на рис. 8 или в графическом виде, иллюстрирующем структуру сети (рис. 12). В зарубежных статьях чаще всего используется именно третий вариант представления.

На рис. 12 представлены все слои сверточной нейронной сети, а под каждым слоем указана его характеристика: индекс «С» или «М» на данной схеме указывают на сверточный или максимизирующий слой, цифра после индекса слоя указывает на порядковый номер слоя, на второй строке указаны размер ядра и функции активации нейронов, значение, стоящее до знака «@», указывает на число масок, которое получается на выходе из данного слоя, а значения, стоящие после знака «@», указывают на размер масок, которые получают на выходе из данного слоя. Представленной на рис. 12 информации достаточно для повторения структуры сверточной нейронной сети и понимания распространения по ней цифрового изображения.

При описании результатов построения сверточных нейронных сетей настройки обучения достаточно указать, какой использовался оптимизатор, функцию ошибки и метрику, по которой оценивалось качество обучения. Так как чаще всего в классификационных задачах в качестве метрики для оценки качества обучения используется точность (ассигасу), то и для представления качества классификации, построенной нейронной сетью, приводятся значения данного показателя на последней эпохе обучения и на тестовом наборе изображений.

Несмотря на мощный математический аппарат сверточных нейронных сетей в отечественных медицинских исследованиях, их потенциал пока раскрыт недостаточно. Это связано с тем, что практическая реализация построенных сверточных нейронных сетей весьма затруднительна. Получив обученную сверточную нейронную сеть, воспользоваться ей для решения реальной практической задачи без привлечения технических специалистов невозможно, так как данная сеть должна быть встроена в существующее программное обеспечение либо должно быть написано новое, в которое будет включена обученная сверточная нейронная сеть.

Таким образом, в статье представлены возможности применения сверточных нейронных сетей в медицинских исследованиях, представлены методология их построения и пример медицинской задачи, в которой основу составляет анализ изображений, а также приведены пример построения сверточной нейронной сети и программный код, реализующий данную сеть.

Применение при распознавании медицинских изображений сверточных нейронных сетей позволяет получить инструмент для классификации результатов медицинских диагностических методов, которые дают визуальный результат в виде цифрового изображения, на различные классы. Однако практическое использование построенных сверточных нейронных сетей без привлечения дополнительных специалистов достаточно затруднительно.

Авторство

Наркевич А. Н. внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, подготовил первый вариант статьи, окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись; Виноградов К. А. внес существенный вклад в концепцию и дизайн

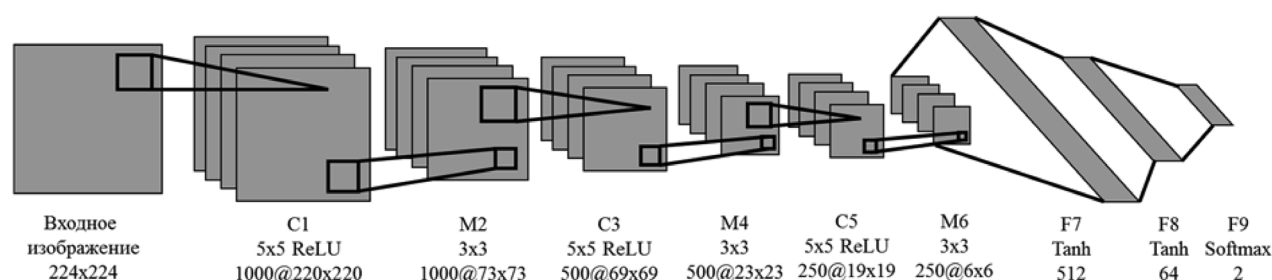


Рис. 12. Графическое представление структуры сверточной нейронной сети

исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, существенно переработал первый вариант статьи на предмет важного интеллектуального содержания, окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись; Параскевопуло К. М. внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, существенно переработал первый вариант статьи на предмет важного интеллектуального содержания, окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись; Мамедов Т. Х. внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, существенно переработал первый вариант статьи на предмет важного интеллектуального содержания, окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись.

Наркевич Артем Николаевич — ORCID 0000-0002-1489-5058; SPIN 9030-1493

Виноградов Константин Анатольевич — ORCID 0000-0001-6224-5618; SPIN 6924-0110

Параскевопуло Константин Михайлович — ORCID 0000-0002-4592-1386; SPIN 2320-3150

Мамедов Тимур Халигович — ORCID 0000-0003-2290-6439; SPIN 3393-0178

Список литературы / References

1. Алексеева О. В., Россиев Д. А., Ильенкова Н. А. Применение искусственных нейронных сетей в дифференциальной диагностике рецидивирующего бронхита у детей // Сибирское медицинское обозрение. 2010. Т. 66, № 6. С. 75–79.
Alekseeva O. V., Rossiev D. A., Il'enkova N. A. Application of artificial neural networks in the differential diagnosis of recurrent bronchitis in children. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian medical review]. 2010, 66 (6), pp. 75–79. [In Russian]
2. Ахмед С. Х., Скородумов С. В. Использование нейросетевых подходов в диагностировании заболеваний // Моделирование и анализ данных. 2020. Т. 10, № 2. С. 49–61.
Ahmed S. H., Skorodumov S. V. The use of neural network approaches in the diagnosis of diseases. *Modelirovanie i analiz dannyh* [Modeling and data analysis]. 2020, 10 (2), pp. 49–61. [In Russian]
3. Волосова А. В. Применение методов искусственного интеллекта для визуализации МРТ-изображений и ранней диагностики болезни Альцгеймера // Аспирант и соискатель. 2019. № 2. С. 124–126.
Volosova A. V. Application of artificial intelligence methods for visualization of MRI images and early diagnosis of Alzheimer's. *Aspirant i soiskatel'* [The graduate student and the applicant]. 2019, 2, pp. 124–126. [In Russian]
4. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Однофакторный линейный регрессионный анализ с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS // Наука и здравоохранение. 2017. № 2. С. 5–33.
Grjibovskij A. M., Ivanov S. V., Gorbatoва M. A. One-factor linear regression analysis using software Statistica and SPSS. *Nauka i zdavoookhranenie* [Science and health]. 2017, 2, pp. 5–33. [In Russian]
5. Гуляев Ю. В., Корженевский А. В., Черепенин В. А. О возможности использования электроимпедансной компьютерной томографии для диагностики поражения легких вирусом COVID-19 // Журнал радиоэлектроники. 2020. № 5. С. 12.
Guljaev Ju. V., Korzhenevskij A. V., Cherepenin V. A. About the possibility of using electroimpedance computed tomography for the diagnosis of lung damage by the COVID-19 virus. *Zhurnal radioelektroniki* [Journal of Radioelectronics]. 2020, 5, p. 12. [In Russian]
6. Дабегов А. Р., Томакова Р. А., Алексеев В. А., Кондрашов Д. С. Метод автоматической классификации рентгеновских изображений на основе масок прозрачности // Высокопроизводительные вычислительные системы и технологии. 2020. Т. 4, № 1. С. 110–116.
Dabagov A. R., Tomakova R. A., Alekseev V. A., Kondrashov D. S. Method of automatic classification of X-ray images based on transparency masks. *Vysokoproizvoditel'nye vychislitel'nye sistemy i tekhnologii* [High-performance computing systems and technologies]. 2020, 4 (1), pp. 110–116. [In Russian]
7. Далечина А. В., Беляев М. Г., Тюрина А. Н., Золотова С. В., Пронин И. Н., Голанов А. В. Методы машинного обучения в сегментации глиом для планирования стереотаксической лучевой терапии // Лучевая диагностика и терапия. 2019. № 2. С. 24–31.
Dalechina A. V., Beljaev M. G., Tjurina A. N., Zolotova S. V., Pronin I. N., Golanov A. V. Methods of machine learning in glioma segmentation for planning stereotactic radiation therapy. *Luchevaya diagnostika i terapiya* [Radiation diagnostics and therapy]. 2019, 2, pp. 24–31. [In Russian]
8. Ковалев В. А., Войнов Д. М., Малышев В. Д., Лапо Е. Д. Компьютеризированная диагностика рака простаты на основе полнослайдовых гистологических изображений и методов глубокого обучения // Информатика. 2020. Т. 17, № 4. С. 48–60.
Kovalev V. A., Voinov D. M., Malyshev V. D., Lapo E. D. Computerized diagnosis of prostate cancer based on full-slide histological images and methods of deep learning. *Informatika* [Computer science]. 2020, 17 (4), pp. 48–60. [In Russian]
9. Константинова Е. Д., Вараксин А. Н., Жовнер И. В. Определение основных факторов риска развития неинфекционных заболеваний: метод деревьев классификации // Гигиена и санитария. 2013. Т. 92, № 5. С. 69–72.
Konstantinova E. D., Varaksin A. N., Zhovner I. V. Determination of the main risk factors for the development of non-communicable diseases: method of classification trees. *Gigiena i sanitariya*. 2013, 92 (5), pp. 69–72. [In Russian]
10. Нагорнов Н. Н. Моделирование вейвлет-обработки трехмерных изображений в медицине // Современная наука и инновации. 2019. № 3. С. 22–31.
Nagornov N. N. Modeling of three-dimensional image wavelet processing in medicine. *Sovremennaya nauka i innovatsii* [Modern science and innovation]. 2019, 3, pp. 22–31. [In Russian]
11. Никитина М. А., Пчелкина В. А., Чернуха И. М. Нейросетевые технологии в анализе гистологических препаратов // Контроль качества продукции. 2019. № 3. С. 17–24.
Nikitina M. A., Pchelkina V. A., Chernukha I. M. Neural network technologies in the analysis of histological preparations. *Kontrol' kachestva produktsii* [Product quality control]. 2019, 3, pp. 17–24. [In Russian]
12. Харевич О. Н., Лаптева И. М., Лаптева Е. А., Королева Е. Г. Клинические фенотипы тяжелой астмы (по результатам кластерного анализа) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2015. № 2. С. 28–39.
Kharevich O. N., Lapteva I. M., Lapteva E. A., Koroleva E. G. Clinical phenotypes of severe asthma (based on the results of cluster analysis). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo*

universiteta. Meditsina [Bulletin of the Saint Petersburg University. Medicine]. 2015, 2, pp. 28-39. [In Russian]

13. Шилов О. А. Сегментация изображений легких человека с использованием свёрточных нейронных сетей // Процессы управления и устойчивость. 2020. Т. 7, № 1. С. 178–182.

Shilov O. A. Segmentation of images of human lungs using convolutional neural networks. *Processy upravleniya i ustoychivost'* [Control processes and stability]. 2020, 7 (1), pp. 178-182. [In Russian]

14. Anwar S. M., Majid M., Qayyum A., Awais M., Alnowami M., Khan M. K. Medical image analysis using convolutional neural networks: A review. *Journal of Medical Systems*. 2018, 42 (11), p. 226. DOI: 10.1007/s10916-018-1088-1.

15. Bamber J. H., Evans S. A. The value of decision tree analysis in planning anaesthetic care in obstetrics. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2016, 27, pp. 55-61. DOI: 10.1016/j.ijoa.2016.02.007.

16. Ben-Gal I., Dana A., Shkolnik N., Singer G. Efficient Construction of Decision Trees by the Dual Information Distance Method. *Quality Technology & Quantitative Management*. 2014, 11 (1), pp. 133-147.

17. Chereda H., Bleckmann A., Kramer F., Leha A., Beissbarth T. Utilizing molecular network information via graph convolutional neural networks to predict metastatic event in breast cancer. *Studies in Health Technology and Informatics*. 2019, 267, pp. 181-186. DOI: 10.3233/SHTI190824.

18. Cybenko G. Approximation by superpositions of a sigmoidal function. *Mathematics of Control, Signals, and Systems*. 1989, 2 (4), pp. 303-314. DOI: 10.1007/BF02551274.

19. LeCun Y., Boser B., Denker J. S., Henderson D., Howard R. E., Hubbard W., Jackel L. D. Backpropagation Applied to Handwritten Zip Code Recognition. *Neural Computation*. 1989, 1 (4), pp. 541-551.

20. Nair V., Hinton G. E. Rectified Linear Units Improve Restricted Boltzmann Machines. *27th International Conference on International Conference on Machine Learning*. 2010. USA, Omnipress, pp. 807-814.

21. Sumida I., Magome T., Kitamori H., Das I. J.,

Yamaguchi H., Kizaki H., Aboshi K., Yamashita K., Yamada Y., Seo Y., Isohashi F., Ogawa K. Deep convolutional neural network for reduction of contrast-enhanced region on CT images. *Journal of Radiation Research*. 2019, 60 (5), pp. 586-594. DOI: 10.1093/jrr/rrz030.

22. Viebke A., Memeti S., Pillana S., Abraham A. CHAOS: a parallelization scheme for training convolutional neural networks on Intel Xeon Phi. *The Journal of Supercomputing*. 2019, 75 (1), pp. 197-227. DOI:10.1007/s11227-017-1994-x.

23. Wollmann T., Gunkel M., Chung I., Erfle H., Rippe K., Rohr K. GRUU-Net: Integrated convolutional and gated recurrent neural network for cell segmentation. *Medical Image Analysis*. 2019, 56, pp. 68-79. DOI: 10.1016/j.media.2019.04.011.

24. Wu Y., Lin L., Wang J., Wu S. Application of semantic segmentation based on convolutional neural network in medical images. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2020, 37 (3), pp. 533-540. DOI: 10.7507/1001-5515.201906067.

25. Yasaka K., Akai H., Kunimatsu A., Kiryu S., Abe O. Deep learning with convolutional neural network in radiology. *Japanese Journal of Radiology*. 2018, 36 (4), pp. 257-272. DOI: 10.1007/s11604-018-0726-3.

26. Zhang W. Image processing of human corneal endothelium based on a learning network. *Applied Optics*. 1991, 30 (29), pp. 4211-4217. DOI: 10.1364/AO.30.004211.

27. Zhang Y., Lin H., Yang Z., Wang J., Sun Y., Xu B., Zhao Z. Neural network-based approaches for biomedical relation classification: A review. *Journal of Biomedical Informatics*. 2019, 99, e103294. DOI: 10.1016/j.jbi.2019.103294.

Контактная информация:

Наркевич Артём Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией медицинской кибернетики и управления в здравоохранении, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняк, д. 1 E-mail: narkevichart@gmail.com