

ISSN 1728-0869

ЭКОЛОГИЯ



ЧЕЛОВЕКА

**EKOLOGIYA CHELOVEKA
(HUMAN ECOLOGY)**

Volume 29, Issue 8, 2022

8

Том 29

2022


ЭКО • БЕКТОР

УЧРЕДИТЕЛИ:

- ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;
- ООО «Эко-Вектор»

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

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: https://eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.

Тел. +7 (818) 220 6563;

E-mail: he-office@eco-vector.com

ИНДЕКСАЦИЯ:

– SCOPUS

– Google Scholar

– Ulrich's Periodicals directory

– ядро РИНЦ

– Russian Science Citation Index

– Norwegian National Center for Research Data

– реферативный журнал и база данных

ВИНИТИ

– Global Health

– CAB Abstracts

– ProQuest

– InfoBase Index

– EBSCO Publishing (на платформе EBSCOhost)

– КиберЛенинка

Оригинал-макет подготовлен в издательстве «Эко-Вектор».

Литературный редактор: Н.А. Лебедева

Корректор: Н.А. Лебедева

Вёрстка: О.В. Устинкова

Перевод: А.А. Богачев

Сдано в набор 26.09.2022.

Подписано в печать 07.10.2022.

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Заказ . Цена свободная.

Печ. л. 10,75. Уч.-изд. л. 10. Усл. печ. л. 5,9.

Тираж 300 экз.

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В»

191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки,

д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.

Тел.: +7 (812) 646 33 77

ПОДПИСКА:

<https://hum-ecol.ru/1728-0869/about/subscriptions>

OPEN ACCESS:

В электронном виде журнал распространяется бесплатно — в режиме немедленного открытого доступа.

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел.: +7(495) 308-83-89

E-mail: adv@eco-vector.com

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://hum-ecol.ru>

16+

Экология человека. 2022. Т. 29, № 8.

ЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Ежемесячный научный рецензируемый журнал

Том 29 • № 8 • 2022

Основным направлением деятельности журнала является публикация результатов научных исследований, посвященных проблемам экологии человека и имеющих как фундаментальное, так и прикладное значение.

Тематика и специализация журнала включает эколого-физиологические основы жизнедеятельности человека, экологию природных и социальных катастроф, воспроизводство населения и демографические процессы, а также вопросы общественного здоровья и социальной политики.

Журнал ориентирован на широкий круг научной общественности, практических врачей, экологов, биологов, социальных работников, работников сферы образования и др.

В журнале публикуются оригинальные статьи, обзоры и краткие сообщения по всем аспектам экологии человека и общественного здоровья.

Профили, по которым журнал включен в «Перечень ВАК»: 03.00.00. Биологические науки, 03.02.00. Общая биология, 03.03.00. Физиология, 14.00.00. Медицинские науки, 14.01.00. Клиническая медицина, 14.02.00. Профилактическая медицина, 05.00.00. Технические науки, 05.26.00. Безопасность деятельности человека.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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 — **В. А. Постоев** (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. 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)

EKOLOGIYA

C H E L O V E K A (H U M A N E C O L O G Y)

Monthly peer-reviewed journal

Volume 29 • Issue 8 • 2022

Human Ecology is a peer-reviewed Russian journal with the main focus on research and practice in the fields of human ecology and public health.

The journal publishes original articles, review papers and materials on research methodology.

The primary audience of the journal includes health professionals, environmental specialists, biomedical researchers and post-graduate students.

Although we welcome papers from all over the world special attention is given to manuscripts on Arctic health research.

The mission of the journal is to publish quality-assured research in all fields related to human ecology and to integrate research and researchers from Russian-speaking countries into the international scientific community.

EDITORIAL BOARD:

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: **V. A. Postoev** (Arkhangelsk)

EDITORIAL COUNCIL:

I. N. Bolotov (Arkhangelsk), R. V. Buzinov (Arkhangelsk), P. Weihe (Faroe Islands),
M. Gissler (Finland/Sweden), L. N. Gorbatova (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. 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)



ECO • VECTOR

FOUNDERS:

- Northern State Medical University;
- Eco-Vector

PUBLISHER:

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok,

191186, Saint Petersburg Russian Federation

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL OFFICE:

Address: 51 Troitsky Ave., Arkhangelsk 163000,
Russia

E-mail: he-office@eco-vector.com

Phone: +7 (818) 2206563

PUBLICATION ETHICS

Journal's ethic policies are based on:

- ICMJE
- COPE
- ORE
- CSE
- EASE

OPEN ACCESS:

Immediate Open Access is mandatory
for all published articles

INDEXATION:

- SCOPUS
- Google Scholar
- Ulrich's Periodicals directory
- Russian Science Citation Index
- Norwegian National Center for Research
Data
- Global Health
- CAB Abstracts
- ProQuest
- InfoBase Index

TYPESET:

completed in Eco-Vector

Copyeditor: N.A. Lebedeva

Proofreader: N.A. Lebedeva

Layout editor: O.V. Ustinkova

Translator: A.A. Bogachev

SUBSCRIPTION:

[https://hum-ecol.ru/1728-0869/about/
subscriptions](https://hum-ecol.ru/1728-0869/about/subscriptions)

ADVERTISEMENT DEPARTMENT:

Phone: +7 (495) 308 83 89

E-mail: adv@eco-vector.com

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://hum-ecol.ru>.

СОДЕРЖАНИЕ

Научный обзор

О.В. Нахратова, Д.П. Цыганкова, Е.Д. Баздырев

Влияние загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами на риск сердечно-сосудистых заболеваний (обзор) 531

Систематический обзор

К.В. Шельгин, Л.И. Ложкина

Наукометрическое исследование статей, посвящённых изучению эффективности здравоохранения в России. 547

Оригинальные исследования

М.А. Землянова, Н.В. Зайцева, М.С. Степанков, А.М. Игнатова

Оценка потенциальной опасности наночастиц оксида молибдена (VI) для здоровья человека 563

П.А. Коротков, А.Б. Трубянов, А.И. Гисмиева, А.А. Авдеева, Е.В. Загайнова

Связь частоты социально значимых заболеваний с санитарно-экологическими параметрами окружающей среды в муниципальных образованиях Республики Марий Эл 577

М.Д. Салимова, И.Н. Данусевич, Я.Г. Наделяева, Л.М. Лазарева, А.В. Аталян,

Е.А. Новикова, Л.Ф. Шолохов, М.А. Рашидова, Л.В. Сутурина

Клинико-лабораторные показатели сниженного овариального резерва у женщин репродуктивного возраста: кросс-секционное исследование 587

Н.В. Ефимова, Л.Г. Лисецкая, М.Ф. Савченков

Оценка экскреции фтора из организма детей при различных уровнях воздействия выбросов производства алюминия 599

Ошибки

Ошибка в статье «Оценка элементного состава волос жителей города

Симферополя» (Экология человека, 2022, Т. 29, № 6, doi: 10.17816/humeco90984) 609

CONTENTS

Review

- O.V. Nakhratova, D.P. Tsygankova, E.D. Bazdyrev*
Impact of air pollution with particulate particles on the risk of cardiovascular diseases (review) 531

Systematic Review

- K.V. Shelygin, L.I. Lozhkina*
A scientometric study of articles on health effectiveness in Russia 547

Original Study Article

- M.A. Zemlyanova, N.V. Zaitseva, M.S. Stepankov, A.M. Ignatova*
Evaluation potential hazard of molybdenum (VI) oxide nanoparticles for human health. 563

- P.A. Korotkov, A.B. Trubyanov, A.I. Gismieva, A.A. Avdeeva, E.V. Zagyanova*
Relationship between the incidence of socially significant diseases and sanitary and ecological parameters of the environment throughout municipal entities in the Mari El Republic. 577

- M.D. Salimova, I.N. Danusevich, Y.G. Nadelyaeva, L.M. Lazareva, A.V. Atalyan, E.A. Novikova, L.F. Sholokhov, M.A. Rashidova, L.V. Sutura*
Clinical manifestations of decreased ovarian reserve in premenopausal women: a cross-sectional study 587

- N.V. Efimova, L.G. Lisetskaya, M.F. Savchenkov*
Fluorine excretion in children at various levels of exposure to emissions from aluminum production. 599

Corrigendum

- Corrigendum: Element content in human hair of residents from Simferopol city
(*Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*). 2022;29(6). doi: 10.17816/humeco90984). 609

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco104609>

Влияние загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами на риск сердечно-сосудистых заболеваний (обзор)

О.В. Нахратова, Д.П. Цыганкова, Е.Д. Баздырев

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В обзоре проанализировано современное представление о связи воздействия аэрополлютантов с общей и сердечно-сосудистой смертностью. Обобщены данные исследований, освещающих влияние взвешенных частиц на риск развития инфаркта миокарда, инсульта, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца, внезапной смерти, тромбоэмболии лёгочной артерии и атеросклероза, а также на госпитализацию, заболеваемость и смертность от перечисленных причин при долгосрочном и краткосрочном воздействии. Рассмотрены статьи, посвящённые патофизиологическим механизмам влияния взвешенных частиц на сердечно-сосудистую систему (ССС). Для анализа выбирали работы, проведённые с января 1990 по декабрь 2021 года и опубликованные в базах данных PubMed, Scopus, Cochrane Library, а также найденные с помощью поисковой системы Google Scholar, с учётом оценки риска 95% доверительного интервала.

Изложены предполагаемые патофизиологические механизмы влияния взвешенных частиц на СССР, представленные прежде всего окислительным стрессом, воспалением, эндотелиальной дисфункцией, нарушением липидного обмена, вегетативной дисфункцией и нарушением системы гемостаза. Обращено внимание на экспозицию воздействия взвешенных частиц на СССР (краткосрочное и долгосрочное влияние). В результате краткосрочного влияния развивается инфаркт миокарда; повышается частота госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий; увеличиваются смертность от инсульта и риск развития внезапной смерти, а также тромбоэмболии лёгочной артерии. Последствиями же долгосрочных воздействий взвешенных частиц можно считать артериальную гипертензию; усугубление течения ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности; развитие атеросклероза и дислипидемии; увеличение риска смертности от ИБС. Повышение осведомлённости о влиянии аэрополлютантов на СССР признано ведущей задачей, направленной на снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: аэрополлютанты; экологические факторы риска; сердечно-сосудистые заболевания.

Как цитировать:

Нахратова О.В., Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д. Влияние загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами на риск сердечно-сосудистых заболеваний (обзор) // Экология человека. Т. 29, № 8. С. 531–546. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco104609>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco104609>

Impact of air pollution with particulate particles on the risk of cardiovascular diseases (review)

Olga V. Nakhratova, Daria P. Tsygankova, Evgeniy D. Bazdyrev

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

This review analyzes the current understanding of the relationship between air pollutants and the development of general and cardiovascular mortality. Data from studies highlighting the effects of long- and short-term exposure to particulate matter on the risk of myocardial infarction, stroke, arterial hypertension, heart failure, cardiac arrhythmias, sudden death, pulmonary embolism, and atherosclerosis, as well as on hospitalization, morbidity, and mortality from these causes are summarized. Based on a review of studies published in PubMed, Scopus, Cochrane, and Google Scholar, the current paper outlines the putative pathophysiological mechanisms by which particulate matter exposure influences the cardiovascular system (CVS), primarily represented by oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction, lipid metabolism disorders, autonomic dysfunction, and impaired hemostatic system. Attention is focused on the impact of short- and long-term exposure to particulate matter on the CVS. The consequences of short-term exposure include the development of myocardial infarction, an increase in the frequency of hospitalization for chronic heart failure, atrial fibrillation, an increase in mortality from stroke and the risk of sudden death, and the development of pulmonary embolism. Arterial hypertension, aggravation of coronary heart disease, chronic heart failure, development of atherosclerosis and dyslipidemia, and increased risk of mortality from coronary heart disease can be considered the consequences of long-term exposure to particulate matter. Raising awareness regarding the impact of air pollutants on the CVS has been recognized as the leading approach toward reducing mortality from cardiovascular disease.

Keywords: air pollutants; environmental risk factors; diseases of the cardiovascular system.

To cite this article:

Nakhratova OV, Tsygankova DP, Bazdyrev ED. Impact of air pollution with particulate particles on the risk of cardiovascular diseases (review). *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(8):531–546. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco104609>

Received: 09.03.2022

Accepted: 20.07.2022

Published online: 31.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

Антропогенное загрязнение окружающей среды ввиду быстрого темпа развития экономики и индустриализации признано основным фактором риска развития хронических неинфекционных заболеваний в современном мире. Так, в соответствии с бюллетенем Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Американской кардиологической ассоциации среди причин смертности населения в мире экологический фактор занимает пятое место (20%) наряду с образом жизни (курение, употребление алкоголя и наркотиков, характер питания, снижение физической активности, высокий холестерин липопротеинов низкой плотности, высокий индекс массы тела, материально-бытовые условия) (55%), генетической предрасположенностью (15%) и состоянием системы здравоохранения (10%) [1].

В традиционном восприятии воздействие окружающей среды связывают в первую очередь с заболеваниями бронхолёгочной системы и онкологической патологией, но исследования последних лет демонстрируют убедительные данные о связи антропогенного загрязнения и с болезнями системы кровообращения (БСК).

В настоящее время внимание научного и медицинского сообщества обращено к вопросам загрязнения воздуха и его последствиям. Так, Всемирная федерация сердца, Европейское общество кардиологов и Американская кардиологическая ассоциация признали загрязнение окружающей среды, в том числе загрязнение воздуха, модифицируемым фактором риска развития БСК [2].

Неблагоприятные эффекты антропогенного загрязнения воздуха на сердечно-сосудистое здоровье нашли отражение в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в клинической практике (2021). Европейские коллеги пришли к выводу (уровень рекомендаций и класс доказательности IIb, C), что пациентам очень высокого риска развития ССЗ, проживающим в регионах с высоким уровнем загрязнения воздуха, рекомендовано рассмотреть вопрос о смене места жительства, а проживающим в регионах с повышенным уровнем загрязнения — провести дополнительный скрининг ССЗ [3].

Таким образом, повышение осведомлённости о влиянии аэрополлютантов на сердечно-сосудистую систему (ССС) признано ведущей задачей, направленной на снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии на 25% к 2025 году. Актуальность данного вопроса продиктована тем, что среди всех причин смертности ведущие позиции занимают БСК (34%), далее — острое нарушение мозгового кровообращения (20%), хроническая обструктивная болезнь лёгких (18%) и рак лёгких (7%) [4]. Американская кардиологическая ассоциация совместно с Европейским обществом кардиологов призывают в мировом масштабе привлечь внимание к влиянию загрязнения окружающей среды на ССС в период высоких темпов урбанизации [1].

По данным ВОЗ, загрязнение воздуха взвешенными частицами как в городах, так и в сельской местности стало причиной 4,2 млн случаев преждевременной смерти в мире [5]. При помощи математических моделей было показано [6], что загрязнение воздуха способствовало 40,3% смертей от инсульта, 26,8% — от ишемической болезни сердца (ИБС), 23,9% — от рака лёгкого, 18,7% — от хронической обструктивной болезни лёгких.

Цель обзора. Систематизировать знания о влиянии аэрополлютантов на сердечно-сосудистую систему.

В работе проанализированы исследования, проведённые с января 1990 по декабрь 2021 и опубликованные в базах данных PubMed, Scopus, Cochrane Library, а также найденные с помощью поисковой системы Google Scholar, которые посвящены связи воздействия аэрополлютантов с общей и сердечно-сосудистой смертностью. Обобщены данные исследований, освещающих влияние взвешенных частиц на риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца, внезапной смерти, тромбоэмболии лёгочной артерии и атеросклероза, а также на повышение частоты госпитализации, заболеваемости и смертности от перечисленных причин при долгосрочном и краткосрочном воздействии. Исследования для анализа подбирались с учетом оценки риска 95% доверительного интервала (ДИ).

СТРУКТУРА АЭРОПОЛЛЮТАНТОВ

Аэрополлютанты включают смесь газообразных компонентов (диоксид озона, диоксид азота, диоксид серы, аммиак, окись углерода), летучих капель (хиноны и полициклические ароматические углеводороды), а также первичных и вторичных взвешенных частиц (иначе твёрдые частицы, ТЧ, particulate matter, PM). Наибольший вред из всех аэрополлютантов оказывают взвешенные частицы [7]. Первичные взвешенные частицы попадают в воздушный бассейн уже «готовыми» и представляют собой мельчайшие кусочки сажи, асфальта и автомобильных покрышек, частицы минеральных солей (сульфаты, нитраты), соединения тяжёлых металлов (в основном оксиды), биологические загрязнители (некоторые аллергены и микроорганизмы); вторичные образуются в воздухе из таких первичных прекурсоров, как диоксид азота, диоксид серы, аммиак и летучие органические компоненты, в результате химических реакций [7]. Например, озон образуется из оксидов азота и углеводородов в атмосфере, серная кислота производится из атмосферной серы, а нитраты аммония — из газов оксида азота. Необходимо отметить, что состав и качество воздуха зависят от географических, метеорологических условий, образующихся в результате промышленной и сельскохозяйственной деятельности, выбросов от автотранспорта, сжигания топлива и др. [7, 8].

Взвешенные частицы различаются по размеру, аэродинамическому диаметру и в разной степени могут влиять

на здоровье человека. Выделяют крупные — вдыхаемые (inhalable), или торакальные (thoracic), — взвешенные частицы диаметром до 10 мкм, но больше 2,5 мкм, которые оседают в верхних дыхательных путях; мелкие — диаметром до 2,5 мкм, но более 0,1 мкм (могут проникать в альвеолы); сверхмелкие — респираторные (respirable) — размером до 0,1 мкм, которые могут попасть в системный кровоток. Токсичность этих веществ зависит от формы, структуры, реактивности и растворимости [8, 9].

При обсуждении негативного влияния взвешенных частиц на здоровье человека важно учитывать степень воздействия. Выделяют безопасные концентрации взвешенных частиц в воздухе. К примеру, ВОЗ рекомендует следующие уровни:

- для тонкодисперсных ТЧ (PM_{2,5}) среднегодовой уровень должен составлять 10 мкг/м³, среднесуточный — 25 мкг/м³;
- для крупнодисперсных ТЧ (PM₁₀) среднегодовой уровень — 20 мкг/м³, среднесуточный — 50 мкг/м³.

Однако чёткого порога для воздействия загрязняющих веществ не определяется, так как даже низкие их концентрации могут иметь значительный пагубный эффект на здоровье в целом [10].

ВЛИЯНИЕ АЭРОПОЛЛЮТАНТОВ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СМЕРТНОСТЬ. НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ

По данным ВОЗ, последствия загрязнения окружающей среды приводят к 7 млн летальных исходов ежегодно (причём более 2 млн из них являются преждевременными), что соответствует 12% всех летальных исходов в мире, превышая смертность от малярии, туберкулеза, СПИДа, вместе взятых [5]. Согласно данным экспертов ВОЗ, 9 из 10 человек подвергаются повышенному риску заболеваний ССС из-за загрязнения воздуха. Предельно допустимые концентрации некоторых контаминирующих агентов могут не превышать нормативных параметров, но при совместном их действии способны оказывать более усиленное негативное влияние [5].

Из доклада Европейского агентства по окружающей среде (ЕАОС) о качестве воздуха в Европе (2020) [11] следует, что хотя выбросы большинства загрязняющих веществ в Европе за последние десятилетия снизились, но продолжают оставаться серьёзной проблемой. В целом загрязнение воздуха является причиной около 400 000 преждевременных смертей в Евросоюзе (ЕС) ежегодно, из них преждевременная смертность из-за мелких взвешенных частиц в 28 стран ЕС составила 379 000 за год, в 41 европейской стране — 417 000 соответственно. Преждевременная смертность из-за диоксида азота в 28 странах ЕС составила 54 000 случаев за год, в 41 европейской стране — 55 000 случаев за год, из-за

диоксида озона в 28 странах ЕС — 19,4, в 41 европейской стране — 20 600 соответственно [11].

Сила связи между загрязнением воздуха, концентрацией мелких частиц и смертностью подтверждается рядом наблюдений. Ещё в прошлом столетии D.W. Dockery и соавт. [12] в «Гарвардском исследовании шести городов» показали при помощи регрессионного моделирования пропорциональных рисков Кокса, что уровень смертности, скорректированный с учётом других факторов, связан с загрязнением воздуха мелкодисперсными частицами. Скорректированный коэффициент смертности для наиболее загрязнённых городов по сравнению с наименее загрязнёнными составил 1,26 (95% ДИ 1,08–1,47). Наблюдения за смертностью среди 8111 взрослых в шести городах США проводили в течение 14–16 лет. Выявлено, что длительное воздействие взвешенных веществ увеличивает общую смертность от естественных причин, а также сердечно-сосудистую смертность и смертность от рака лёгкого.

Согласно государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году», по данным регулярных наблюдений (2015–2019) более чем в 40 городах отмечается превышение уровней загрязнения воздуха, которое расценивается как высокое и очень высокое [13]. В 35 городах РФ происходит превышение предельно допустимых концентраций загрязняющих веществ в 10 раз за предыдущие 5 лет, и в таких условиях проживает около 10,6 млн человек [13].

Согласно «Обзору состояния и загрязнения окружающей среды в российской Федерации за 2021 год» [14], более чем 50 млн человек проживает в условиях, где загрязнение атмосферного воздуха превышает в пять и более раз гигиенические нормативы и высока смертность от четырёх причин (болезни органов дыхания, болезни системы кровообращения, болезни органов пищеварения, злокачественные новообразования).

По данным Росгидромета и Роспотребнадзора, динамика по концентрации взвешенных веществ одинакова — стабильно высокие значения, тогда как по концентрации бензпирена и формальдегида наблюдается увеличение (на 21 и 3% соответственно), а по содержанию диоксида серы, диоксида и оксида азота, оксида углерода отмечается тенденция к снижению на 4–16% [13].

Работы, посвящённые связи между уровнем загрязнения воздушного бассейна и уровнем ССЗ, встречаются в отечественной литературе, но эпидемиологические исследования связи загрязнения воздуха взвешенными частицами и уровня таких заболеваний крайне скудны. В исследованиях, проведённых в России, акцент делается прежде всего на взаимосвязи воздействия неблагоприятных экологических факторов со смертностью от заболеваний бронхолёгочной системы и от онкологической патологии [15].

Согласно данным российских исследований [7, 15, 16], при сравнительном анализе в городах с очень высоким

загрязнением атмосферного воздуха и в городах с меньшим загрязнением, но сходными природно-климатическими и социально-экономическими условиями, установлено, что в городе с очень высоким загрязнением воздуха статистически значимо выше смертность от ССЗ во всех возрастных группах.

Исследование, основанное на попарном сравнении смертности от ССЗ в городах с высоким и низким уровнем загрязнения, показало, что статистически значимо выше уровень смертности от ССЗ в городах с высоким уровнем загрязнения, таких как Чита — 126,3 (115,2; 171,2) на 100 000 человек, Братск — 110,0 (71,3; 125,3), Нижний Тагил — 92,1 (68,8; 170,7), Магнитогорск — 104,6 (71,0; 154,2), по сравнению с городами с более низким уровнем загрязнения — Томск 126,2 (116,9; 134,8), Киров — 104,8 (88,2; 116,3), Оренбург — 119,7 (81,0; 144,7), $p < 0,05$ [17].

При оценке последствий влияния загрязняющих веществ важно учитывать их экспозицию воздействия на человека. Выделяют краткосрочное и долгосрочное неблагоприятное воздействие. Оценка продолжительности эффекта воздействия, конечно же, условная, так как провести дифференцировку очень сложно ввиду сопряжённости данных процессов из-за перехода краткосрочного эффекта в долгосрочный. С большой вероятностью люди, подвергшиеся воздействию загрязнения воздуха в течение короткого периода, будут испытывать хроническое воздействие повышенного уровня загрязнения и далее. При этом и краткосрочное воздействие может усугублять течение хронических заболеваний ССС на фоне длительного воздействия загрязняющих веществ [10].

Краткосрочные эффекты в большинстве работ оцениваются с помощью временных рядов или перекрёстных исследований. Оценка же долгосрочных эффектов основана на когортных или перекрёстных исследованиях в течение нескольких лет.

Первые упоминания о ежедневном краткосрочном воздействии загрязнения воздуха и его влиянии на здоровье отмечены в Бельгии (1930), Пенсильвании (1948) и Лондоне (1952). Была проведена параллель между смогом и госпитализациями по поводу заболеваний сердечно-сосудистой и респираторной систем [18].

В крупномасштабном исследовании APHEA2, проведённом в 29 городах Европы, оценивали краткосрочное влияние ТЧ на смертность от ССЗ. Исследователи доказали, что краткосрочное повышение концентраций PM_{10} на 10 мкг/м^3 связано с увеличением не только сердечно-сосудистой смертности на 0,76%, но и общей (95% ДИ 0,4–0,8%). Для анализа городов применены обобщённые аддитивные модели, регрессия Пуассона [19].

К аналогичному выводу пришли и итальянские учёные. Так, результаты многоцентрового исследования EriAir2 [20], посвящённого эпидемиологическому надзору за последствиями загрязнения воздуха, показали положительную связь между концентрациями различных фракций взвешенных частиц (PM_{10} и $PM_{2,5}$) и случаями

экстренной госпитализации по поводу не несчастных случаев и ССЗ. Процентное увеличение PM_{10} для сердечных причин составило 0,34% при отставании 0 (95% ДИ 0,04–0,63). Исследование проведено путём анализа временных рядов с использованием методологии пересечения случаев с поправкой на метеорологические и зависящие от времени переменные.

Мультигородское национальное исследование NMMAPS (National morbidity, mortality, and air pollution study) [21], выполненное в 50 городах США с охватом 50 млн человек, заключалось в анализе ежедневной смертности, заболеваемости при краткосрочном воздействии загрязнителей воздуха (PM_{10} и озона). В исследовании продемонстрировано, что ежедневная смертность увеличивается на 0,40 (95% ДИ 0,05–0,75%) при повышении концентраций озона и PM на 10 мкг/м^3 . Причём концентрация озона в меньшей степени была связана с БСК, а в большей — с заболеваниями органов дыхания. В приведённой работе отмечены сезонные и региональные колебания, вероятно, связанные с различными источниками загрязняющих веществ, метеорологическими условиями и различиями в населении городов. Для описания распределения отдельных событий в США использована технология ArcGis (ArcMap 9.3, Исследовательский институт экологических систем, Редлендс, Калифорния, США). Чтобы контролировать смешанные эффекты PM , применяли естественную кубическую сплайн-функцию ($ns, df=3$) для оценки нелинейного эффекта PM .

Аналогичные результаты получены в исследовании MED-PARTICLES («Particles size and composition in Mediterranean countries: geographical variability and short term health effects») [22], посвящённом анализу краткосрочного влияния PM_{10} на частоту госпитализаций в Средиземноморье. С помощью регрессионной модели Пуассона, в которой ежедневные подсчёты смертности, госпитализации по конкретным причинам были связаны со среднесуточной концентрацией PM_{10} с поправкой на потенциальные искажающие факторы, продемонстрировано, что повышение PM_{10} на 10 мкг/м^3 ассоциировано с увеличением кардиореспираторной смертности на 0,55% (95% ДИ 0,24–0,87) и госпитализаций — на 0,37% (95% ДИ 0,04–0,78), $p=0,02$.

Загрязнённый воздух воздействует на человека непрерывно в течение всей жизни, в итоге краткосрочное влияние приводит к долгосрочным последствиям. В ряде работ зарубежных коллег [23, 24] продемонстрирована определяющая роль загрязнения воздуха у пациентов с БСК в реализации проатерогенного, гипертензивного действия факторов сердечно-сосудистого риска при их долгосрочном влиянии. При помощи логистической регрессии смоделирована вероятность наличия ИБС 11,1% (95% ДИ 4,0–18,6) или ИМ 14,2% (95% ДИ 3,7–25,8) с каждым 1 мкг/м^3 увеличения среднегодовой концентрации $PM_{2,5}$ с поправкой на пол, расу, курение и социально-экономический статус.

Доказательства долгосрочного влияния аэрополлютантов на заболеваемость и смертность населения представлены в работах [25, 26]. В исследовании 33 831 жителя Голландии [25] показано влияние взвешенных частиц на заболеваемость ССС с использованием моделей пропорционального риска Кокса (95% ДИ 1,03–1,34), в том числе на развитие ИМ (95% ДИ 1,0–1,79) и сердечной недостаточности (95% ДИ 1,17–2,66). В работе шведских исследователей [26] убедительно доказано при помощи многопараметрических регрессионных моделей Кокса с воздействием, зависящим от времени, что концентрация ТЧ в воздухе связана с риском развития ИБС (ОР — 1,24; 95% ДИ 0,98–1,59), инсульта (HR — 1,48; 95% ДИ 0,88–2,49), сердечной недостаточности и нарушения ритма (фибрилляции предсердий (ФП)) (ОР — 0,91, 95% ДИ 0,75–1,10) в большей степени у женщин, чем у мужчин, и у некурящих, чем у курящих.

В табл. 1 представлены краткосрочные и долгосрочные эффекты воздействия твёрдых взвешенных частиц, описанные в литературе [23, 27–35].

Интересные данные были представлены S. Conti и соавт. [36], которые пришли к выводу, что приём статинов, аспирина и β -блокаторов способствует меньшему количеству неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у людей, находящихся в одинаковых условиях повышенного загрязнения, чем у лиц, не получавших такое лечение. В холодное время года наблюдается немедленный (лаги 0–1) повышенный риск покупки антиаритмических препаратов (0,76%; 95% ДИ 0,16–1,36) и сосудорасширяющих средств (0,72%; 95% ДИ 0,30–1,13), за которым

следовало снижение риска (лаги 2–6), оценённого при помощи использования временных рядов.

Инфаркт миокарда

Эпидемиологические исследования по изучению краткосрочного влияния $PM_{2,5}$ показали, что именно ИМ в этом аспекте занимает особое место среди ССЗ [37, 38]. При помощи стратифицированного по времени перекрёстного анализа случаев ИМ с условной логистической регрессией доказаны ассоциации между показателями превышения ТЧ в первые 6–12 ч и увеличением случаев инфаркта миокарда на 3,27% (95% ДИ 0,27–6,37; $p=0,0002$) [37].

Недавнее стратифицированное по времени исследование, проведённое в Китае [38], проиллюстрировало ассоциацию более высокого риска развития ИМ с подъёмом сегмента ST у пациентов с сопутствующими кардиометаболическими заболеваниями при повышении концентраций ТЧ ($PM_{2,5}$ и PM_{10}) на 10 $\mu\text{г}/\text{м}^3$. Риск увеличился на 5,27% (95% ДИ 1,09–9,46) и 3,86% (95% ДИ 0,83–6,88) соответственно при использовании модели условной логистической регрессии.

Е. Konduracka и соавт. [27] высказали предположения, что кратковременное воздействие $PM_{2,5}$ приводит к увеличению госпитализации по поводу ИМ. А для взвешенных частиц более крупного размера (PM_{10}) данная закономерность наблюдалась при изменении климатических условий, т.е. при одновременном снижении среднесуточной температуры на 1° С и изменении концентраций загрязняющих веществ по регрессионному анализу (ОШ=1,08; 95%

Таблица 1. Риск развития сердечно-сосудистых событий в зависимости от экспозиции твёрдых веществ

Table 1. Risk of cardiovascular events depending on particulate matter exposure

Краткосрочное воздействие Short-term exposure	Долгосрочное воздействие Long-term exposure
Риск развития и смертность от инфаркта миокарда [27] Risk of myocardial infarction and mortality [27]	Повышение уровня артериального давления и риска развития артериальной гипертензии [23], [32] Increased blood pressure and risk of arterial hypertension [23], [32]
Риск госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности [28] Risk of hospitalization for chronic heart failure [28]	Риск развития инфаркта миокарда и усугубления течения ишемической болезни сердца [24] Risk of myocardial infarction and exacerbation of coronary heart disease [24]
Риск развития и смертности от инсульта [29] Risk of stroke and mortality [29]	Риск развития и усугубления течения хронической сердечной недостаточности [28] Risk of development and aggravation of chronic heart failure [28]
Риск внезапной смерти [30] Risk of sudden death [30]	Развития и прогрессирование атеросклероза и дислипидемии [33] Development and progression of atherosclerosis and dyslipidemia [33]
Риск госпитализации по поводу фибрилляции предсердий [31] Risk of hospitalization for atrial fibrillation [31]	Риск развития нарушения ритма [34] Risk of arrhythmia [34]
Риск развития тромбоэмболии легочной артерии [31] Risk of pulmonary artery thromboembolism [31]	Увеличение риска смертности от ишемической болезни сердца [35] Increased risk of mortality from coronary heart disease [35]

ДИ 1,01–1,17; $p=0,03$). Значимые эффекты наблюдались при лагах 5 и 6.

Аналогичные результаты были получены в ходе анализа 5898 случаев нефатального ИМ в Германии [39]. Авторы подтвердили ассоциацию между воздействием взвешенных частиц и увеличением на 3,27% случаев развития ИМ через 6 ч после их максимального воздействия (95% ДИ 0,27–6,37), проведя стратифицированный по времени перекрёстный анализ случаев с условной логистической регрессией.

Среди 6575 жителей США был выполнен анализ возможной связи уровня загрязнения воздушного бассейна со степенью выраженности коронарного атеросклероза (ОШ=1,63; 95% ДИ 1,26–2,11, $p < 0,0001$) у пациентов с ИБС (ОШ=1,43; 95% ДИ 1,11–1,83; $p=0,005$) по данным коронароангиограмм. Исследователи пришли к заключению, что воздействие $PM_{2,5}$ связано со степенью тяжести ИБС и повышенным риском развития ИМ (ОШ=1,33; 95% ДИ 1,02–1,73; $p=0,03$). Полиномиальная регрессия и модели пропорциональных рисков Кокса использовали в данном исследовании для оценки взаимосвязи между воздействием мелких ТЧ диаметром менее 2,5 мкм и тяжестью ишемической болезни сердца, а также риском инфаркта миокарда [35].

Проект ESCAPE Project, представляющий собой анализ когортных данных и метаанализ конкретных результатов 11 когорт в Европе по изучению долгосрочного воздействия аэрополлютантов [40], показал, что риск развития сердечно-сосудистой патологии, несмертельных острых коронарных событий и инсульта увеличивается на 13% (коэффициент риска — 1,13, 95% ДИ 0,98–1,30) с повышением годовой концентрации ТЧ $PM_{2,5}$ на 5 мкг/м³, а PM_{10} — на 10 мкг/м³. Стоит отметить, что для ИМ риск возрастал при уровне загрязнения ниже действующих европейских стандартов качества воздуха.

Что касается смертности в результате развившегося ИМ и краткосрочного воздействия ТЧ, проведённое с 2013 по 2018 год исследование в провинции Хубэй (Китай) показало, что воздействие $PM_{2,5}$ и PM_{10} (в день смерти и в день до индексного события) увеличивало риск смерти на 4,14 (95% ДИ 1,25–7,12) и на 2,67 (95% ДИ 0,80–4,57) соответственно. Авторы использовали стратифицированный по времени перекрёстный дизайн. Корреляцию между воздействием загрязнителей воздуха оценивали с помощью коэффициентов корреляции Спирмена. Условные логистические регрессионные модели были реализованы для количественной оценки взаимосвязи воздействия и реакции между краткосрочными выбросами $PM_{2,5}$, PM_{10} , SO_2 , NO_2 , CO , O_3 и облучением и смертностью от ИМ [41].

Наряду с этим имеются работы, в которых исследователи не подтверждают связь между воздействием взвешенных частиц и риском развития БСК. Так, результаты исследований канадских коллег [42] исключают ассоциацию между частотой госпитализации, обусловленной

развитием ИМ, и концентрацией в воздухе взвешенных частиц малых размеров. Процедура анализа — стратифицированный по времени перекрёстный дизайн и условная логистическая регрессия (ОШ=0,0627; 95% ДИ 0,882–1,000; $p=0,0048$), положительный эффект для $PM_{2,5}$ не обнаружен ни в одной из подгрупп г. Калгари.

Разноплановые результаты были опубликованы D.Q. Rich и соавт. [43], изучавшими зависимость развития трансмурального и нетрансмурального ИМ от воздействия $PM_{2,5}$ с использованием модели условной логистической регрессии, стратифицированной по каждому ИМ. Так, связи между риском развития нетрансмурального ИМ и увеличением концентрации $PM_{2,5}$ за 24 ч до госпитализации не обнаружено (ОШ=0,99; 95% ДИ 0,94–1,05). При этом была подтверждена связь для развития трансмурального ИМ для всех лаг-периодов (ОШ=1,10; 95% ДИ 1,01–1,20).

Нарушение ритма, внезапная смерть и сердечная недостаточность

Возможное воздействие аэрополлютантов на нарушение ритма, в частности ФП, до конца не изучено. Исследование временных рядов за 14 лет в Риме, оценивавшее связь между уровнем загрязнения воздушного бассейна и госпитализацией по поводу ФП, подтвердило положительную связь для $PM_{2,5}$ (2,95%; 95% ДИ 1,35–4,67%), для PM_{10} (1,44%; 95% ДИ 0,65–2,26). Данный эффект чаще встречался среди лиц старше 75 лет, подвергшихся воздействию различных ТЧ за 24 ч до возникновения события [44].

Связь между краткосрочным воздействием $PM_{2,5}$ и аритмией, ФП и тромбоэмболией лёгочной артерии была подтверждена в ходе анализа трёх баз данных национального проекта аудита ишемии миокарда (MINAP) в Англии и Уэльсе [31]. Однако в данном исследовании не найдено чётких доказательств воздействия загрязнения на ИМ без подъёма ST и инсульта. Используя стратифицированный по времени перекрёстный дизайн и оценивая изменение загрязняющих веществ PM_2 и процентное изменение событий, исследователи установили, что риск увеличивался на 21% (95% ДИ 3,9–40,8) для аритмий, также на 21% (95% ДИ 3,9–41,0) для мерцательной аритмии и на 20,5% (от 3,5 до 39,7%) для лёгочной эмболии.

М.А. Shahrbaф и соавт. в обзоре [34] пришли к выводу, что взвешенные частицы (PM_{10} , $PM_{2,5}$) и газообразные загрязняющие воздух вещества могут оказывать неблагоприятное воздействие на сердечный ритм. Отмечено, что взвешенные частицы, в особенности $PM_{2,5}$, оказались более проаритмогенны, чем все другие анализируемые аэрополлютанты.

Имеются также исследования [45], в которых установлено отсутствие связи влияния ТЧ ($PM_{2,5}$) на риск развития нарушения ритма при более длительном воздействии. Так, долгосрочное воздействие $PM_{2,5}$ на жителей Сеула не оказало влияния на возникновение мерцательной

аритмии, течение нарушения ритма не менялось ($p=0,830$ для $PM_{2,5}$). Однако при краткосрочном воздействии ТЧ количество обращений за медицинской помощью увеличилось на 4,5% — при увеличении содержания ТЧ ($PM_{2,5}$) на 10 мкг/м^3 (ОШ=1,045; 95% ДИ 1,002–1,089; $p=0,038$) развивалась ФП.

Двухгодичное наблюдение жителей Японии показало, что кратковременное воздействие $PM_{2,5}$ связано с повышенным риском развития внезапной смерти даже при относительно низких концентрациях $PM_{2,5}$ (ОШ=1,016; 95% ДИ 1,009–1,023) [46].

В систематическом обзоре и метаанализе 35 исследований [28] показано, что госпитализация и смертность от сердечной недостаточности статистически значимо связаны с кратковременным увеличением на 1,63% газообразных компонентов и взвешенных частиц (PM_{10} и $PM_{2,5}$) при увеличении в атмосферном воздухе на 10 мкг/м^3 (95% ДИ 1,20–2,07), причём увеличение количества госпитализаций превысило 2,12% (95% ДИ 1,42–2,82).

Острое нарушение мозгового кровообращения

Исследователи из США в результате анализа данных с использованием 2-этапной иерархической модели установили, что повышение содержания частиц PM_{10} в окружающей среде может временно повышать риск ишемического инсульта на 1,03% (95% ДИ 0,04–2,04), но не геморрагического инсульта [47].

По данным метаанализа 6,2 млн случаев инсульта в 28 странах мира установлено, что увеличение концентрации $PM_{2,5}$ и PM_{10} на каждые 10 мкг/м^3 при краткосрочном воздействии способно вызывать нарушение цереброваскулярной гемодинамики, а также способствует не только развитию инсульта, но и повышению уровня смертности от этой причины — увеличение относительного риска составило 1,011 (95% ДИ 1,011–1,012) [30]. К аналогичным результатам пришли P. Fu и соавт. [29] при анализе литературных данных, включающих 80 исследований 2019 года. В работе показано увеличение частоты развития инсульта при кратковременном воздействии (ОШ=1,01) повышения концентрации $PM_{2,5}$ на 10 мкг/м^3 и смертности (ОШ=1,02; 95% ДИ 1,01–1,04). При долгосрочном влиянии установлено увеличение смертности, риск смертности составил 1,15 (95% ДИ 1,07–1,24).

Метаанализ 68 исследований (23 млн участников) [48] продемонстрировал ассоциацию при помощи модели с фиксированными или случайными эффектами повышения концентрации на 10 мкг/м^3 не только $PM_{2,5}$ и PM_{10} , но и диоксида серы, диоксида азота, окиси углерода и озона — с частотой госпитализаций по поводу инсульта (ОШ=1,008; 95% ДИ 1,005–1,011) и повышения концентрации на 10 мкг/м^3 $PM_{2,5}$, PM_{10} , диоксида серы и азота — со смертностью (ОШ=1,023; 95% ДИ 1,015–1,030).

В метаанализе, проведённом H. Scheers и соавт. [49], указывается на связь длительного воздействия ТЧ (PM_{10}) и инсульта или смертности от инсульта (ОШ=1,061; 95% ДИ

1,018–1,105 и ОШ=1,080; 95% ДИ 0,992–1,177). Отмечается географическая неоднородность: положительная связь обнаружена в Северной Америке (ОШ=1,062; 95% ДИ 1,015–1,110) и Европе (ОШ=1,057; 95% ДИ 0,973–1,148), а в Азии отображена высокая степень неоднородности (ОШ=1,010; 95% ДИ 0,885–1,148).

Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца

Десятилетнее наблюдение в рамках мультиэтнического исследования атеросклероза (MESA Air) 6795 участников в возрасте 45–84 лет, проживающих в шести мегаполисах США [50], посвящённое изучению кальциноза коронарных артерий, показало, что толщина интимы-медиа увеличивалась на 12 мкм в год, а содержание коронарного кальция имело тенденцию к увеличению в среднем на 24 единицы Агатстона (95% ДИ 1,4–6,8) при повышении концентрации $PM_{2,5}$, связанном с дорожным движением. Авторы пришли к выводу, что воздействие взвешенных частиц, а именно $PM_{2,5}$, ассоциировано с прогрессированием атеросклероза.

В другом крупном исследовании по оценке долгосрочного воздействия $PM_{2,5}$ (Китай) [33] с участием 8867 человек показана независимая связь данного воздействия с тяжестью атеросклероза, что служит ещё одним подтверждением патофизиологической роли воздействия загрязняющих веществ на процесс атеросклероза.

Путём сопоставления нескольких моделей линейной регрессии при анализе ассоциаций долгосрочного воздействия $PM_{2,5}$ с поправкой на другие факторы риска ИБС (возраст, пол, индекс массы тела, АГ, курение, диабет и использование статинов) доказано, что загрязнители были независимо связаны с увеличением показателей кальция в коронарных артериях по данным компьютерной томографии (как ключевого показателя атеросклероза) на 27,2% (95% ДИ 10,8–46,1).

В поперечном исследовании (Северная Каролина) [51], в ходе которого была проанализирована возможность влияния взвешенных частиц на нарушение липидного обмена, выявлена положительная связь между уровнем холестерина (процентные изменения составили от среднего исходного уровня — 2,0% (95% ДИ 1,38–2,64), для липопротеинов низкой плотности — 2,25% (95% ДИ 1,43–3,06)) и долгосрочным влиянием взвешенных частиц. Авторы оценивали корреляции между показателями исхода липопротеинов с использованием коэффициентов корреляции Пирсона.

Примечателен тот факт, что именно нестабильность атеросклеротической бляшки в коронарных артериях, т.е. возникновение некротических ядер, нарастание фиброза, увеличивает риски развития ИБС. Приведённые результаты служат доказательством того факта, что длительное воздействие взвешенных частиц способствует прогрессированию атеросклероза. В патофизиологическом аспекте доказано, что образование фиброзно-жировой или некротической сердцевинки в новой бляшке способствует негативному

течению атеросклероза. В корейском исследовании [52] концентрация $PM_{2,5}$ была связана с более высоким риском образования либо фиброзно-жировой, либо некротической сердцевинки компонента во вновь образовавшихся бляшках (ОШ=1,41; 95% ДИ 1,23–1,61; $p < 0,001$).

Результаты динамического наблюдения R.B. Hayes с соавт. [53] показали, что каждое повышение концентрации $PM_{2,5}$ на 10 мкг/м^3 (общий диапазон — $2,9\text{--}28,0 \text{ мкг/м}^3$) при долгосрочном воздействии связано в полностью скорректированных моделях с увеличением смертности от ИБС на 16% (ОШ=1,16; 95% ДИ 1,09–1,22) и увеличением смертности от инсульта на 14% (ОШ=1,14; ДИ 1,02–1,27). При этом повышенные риски возникают в диапазоне ниже утверждённого в США долгосрочного стандарта для атмосферного воздействия $PM_{2,5}$.

Наряду с этим имеются данные [54], что действие даже высоких концентраций PM (500 мкг/см^3) не является причиной более высокого риска смертности от ИБС (95% ДИ 0,21–0,33; $p < 2,00 \times 10^{-16}$).

Артериальная гипертензия

Накапливаются убедительные доказательства связи между повышением уровня АГ и воздействием ТЧ. Загрязнение воздуха и АГ были рассмотрены В.У. Yang [55] в метаанализе семи международных исследований (Европа, Азия, Северная и Южная Америка). У 7 млн человек изучены возможные ассоциации, в том числе взвешенных частиц различного размера, с риском развития АГ, а также влияние этих частиц на уровень артериального давления (АД) путём оценки линейной зависимости при краткосрочном и долгосрочном воздействии. Доказано, что повышение концентрации $PM_{2,5}$ в окружающей среде на 10 мкг/м^3 неизменно связано с повышением не только систолического, но и диастолического АД на 13 мм рт.ст. (ОШ=1,05; 95% ДИ 1,01–1,09). Ассоциации были значительными и более очевидными, особенно среди мужчин — выходцев из Северной Америки и Азии, т.е. регионов с более высоким уровнем загрязнения. Географические и социально-демографические факторы могут изменять прогипертензивные эффекты загрязнителей воздуха. Данный метаанализ показал более значимую связь между длительным воздействием $PM_{2,5}$ и АГ, а также между более крупными частицами PM_{10} и уровнем диастолического АД. Долгосрочные эффекты воздействия как PM_{10} , так и $PM_{2,5}$ (ОШ=1,01; 95% ДИ 0,94–1,07; $p=0,609$) оказывались более выраженными среди пожилых людей, а при краткосрочном воздействии прогипертензивные эффекты были отмечены у более молодых участников данного исследования. Значимые различия наблюдались и по полу: мужчины более подвержены воздействию загрязняющих веществ, чем женщины [55].

R.S. Rodosthenous и соавт. [32] также пришли к заключению, что нарастание содержания $PM_{2,5}$ в окружающей среде через 6 мес сопровождается увеличением АД на $0,19 \text{ мм рт.ст.}$ (95% ДИ 0,11–0,28 мм рт.ст.; $p < 0,01$),

в течении года — увеличением уровня АД на $0,12 \text{ мм рт.ст.}$ (95% ДИ 0,02–0,19; $p < 0,01$).

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТВЁРДЫХ ЧАСТИЦ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Механизмы воздействия взвешенных частиц на различные органы множественны, сложны и синергичны. В основе патогенетического процесса лежат реакции на попадание взвешенных частиц в лёгкие, когда они проходят через альвеолярно-капиллярный барьер и преодолевают защитные механизмы лёгких (сурфактант), проникая в системный кровоток. Патогенетически основные звенья представлены прежде всего окислительным стрессом и воспалением, эндотелиальной дисфункцией, нарушением липидного обмена, расстройством вегетативной нервной системы с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и нарушением системы гемостаза [56].

Развитие местного воспаления после ингаляции аэрополлютантов сопровождается продукцией активных форм кислорода и образованием провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, -6 и -8, фактор некроза опухоли, СРБ, эндотелины, которые вырабатываются в лёгких и попадают на стенку сосуда, вызывая системную реакцию [56].

Бесспорно, в патофизиологическом аспекте наряду с воспалением оксидативный стресс занимает одно из ведущих мест в развитии сердечно-сосудистого континуума, подразумевающего непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска (в том числе загрязняющих веществ) через постепенное возникновение и развитие терминального поражения сердца и смертельного исхода [57]. Окислительные реакции включают в себя перекисное окисление липидов, образование реактивных альдегидов, окисление оснований ДНК, окисление тиолов до дисульфидов, активацию моноцитов, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [4]. При попадании взвешенных частиц в организм изменяется его исходное окислительно-восстановительное гомеостатическое состояние, что сопровождается образованием активных форм кислорода [58].

Утрата функции эндотелия признана ключевым звеном начального этапа развития патологических реакций со стороны сосудов в прогрессировании БСК и нарушении гомеостаза под воздействием взвешенных частиц. Эндотелий, расположенный между кровью и стенкой сосуда, принимает участие в регуляции тонуса. Потеря сосудорасширяющего ответа и чрезмерная сократительная способность являются признаками эндотелиальной дисфункции в результате действия ТЧ [59].

Активация факторов свёртывания крови и тромбоцитов способствует процессу тромбообразования, запускаемому

гиперпродукцией оксида азота. Адгезивные молекулы, образующиеся в лёгких, приводят к связыванию лейкоцитов и тромбоцитов, что вызывает нарушение в системе гемостаза в виде гиперкоагуляции с увеличением фибриногена и образованием тканевого фактора, Д-димера,

с развитием системной активации свертывания крови. Фибриноген, эндогенный тромбин, тканевой активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена-1 коррелируют с воздействием $PM_{2,5}$ [60]. Подтверждение этому — результаты экспериментальных исследований

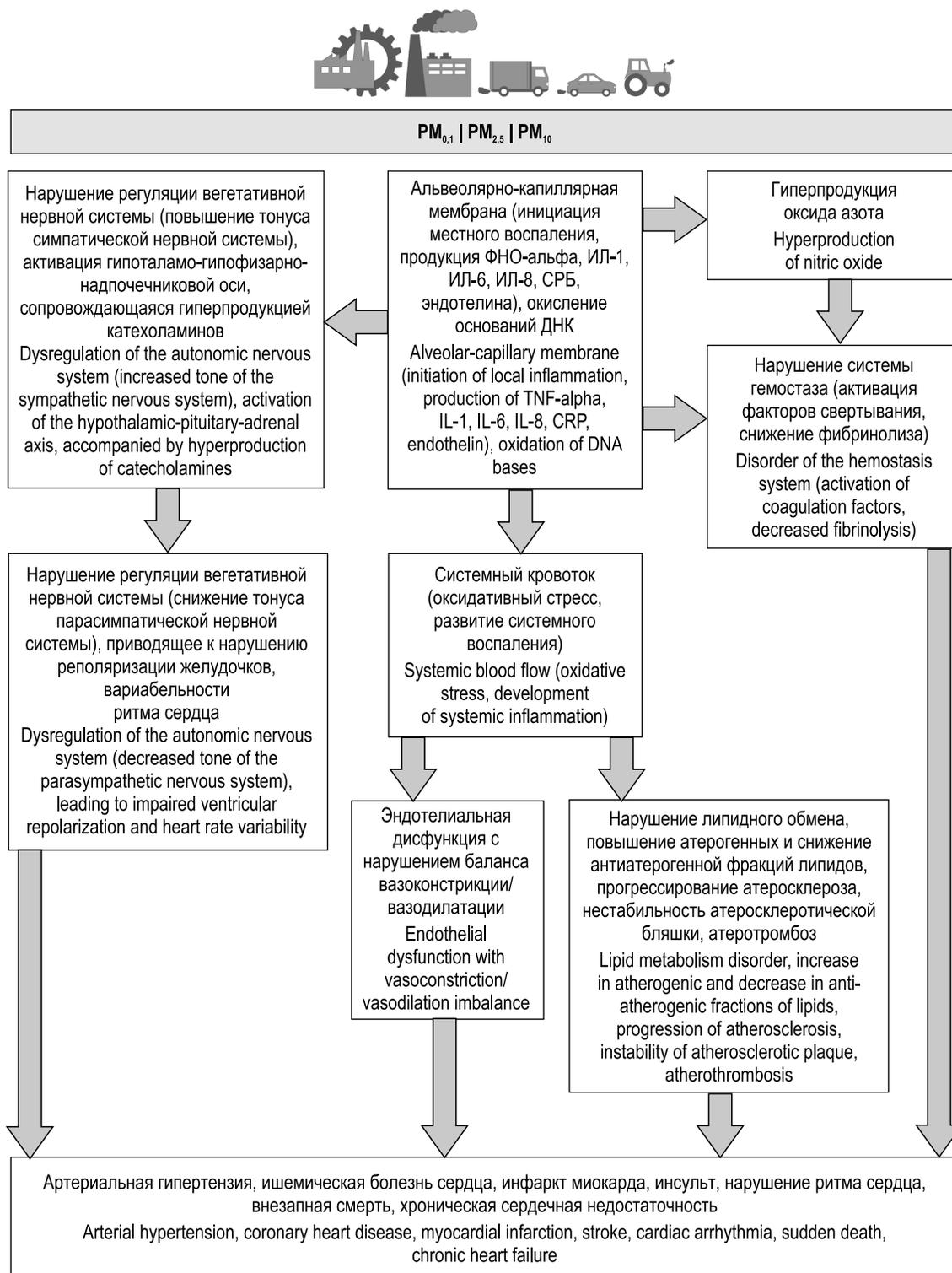


Рис. 1. Предполагаемые патогенетические взаимосвязи воздействия взвешенных частиц на сердечно-сосудистые исходы. ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИЛ-8 — интерлейкин-8; ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа; СРБ — С-реактивный белок.

Fig. 1. Proposed pathogenetic relationships between particulate matter exposure and cardiovascular outcomes. IL-6 — interleukin-6; IL-8 — interleukin-8; TNF-alpha — tumor necrosis factor alpha; CRP — C-reactive protein.

Х. Lei и соавт. [61], убедительно показавшие, что увеличение $PM_{2,5}$ на $10,4 \text{ мкг/м}^3$ и PM_{10} — на $20,1 \text{ мкг/м}^3$ приводит к более высокой концентрации фибриногена.

В дополнение к окислительному стрессу как ключевому механизму повреждения сосудистой ткани под влиянием РМ можно отнести вегетативную дисфункцию и развитие системного воспалительного ответа на местную реакцию за счёт стимуляции различных ферментативных путей и стимулирования ганглионарных симпатических путей передачи [4].

Расстройство вегетативной нервной системы сопровождается снижением тонуса парасимпатической нервной системы и увеличением — симпатической, что способствует повышению АД, реполяризации желудочков и вариабельности ритма. Другим патофизиологическим механизмом является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с повышенным выбросом катехоламинов [4].

Все перечисленные выше изменения приводят к дисбалансу работы симпатической нервной системы, вазоконстрикции, развитию АГ, ремоделированию миокарда, декомпенсации сердечно-сосудистой недостаточности, различным вариантам нарушения ритма и, как следствие, развитию сердечно-сосудистых катастроф в виде инфарктов и инсультов.

Предполагаемые патогенетические взаимосвязи воздействия взвешенных частиц на сердечно-сосудистые исходы показаны на рис. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, проведённые в различных географических и климатических областях всего мира, свидетельствуют о влиянии загрязняющих веществ как на общую смертность, так и на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее убедительно представлены доказательства воздействия взвешенных частиц на сердечно-сосудистую систему. Исследования с высоким уровнем доказательности продемонстрировали взаимосвязь между воздействием аэрополлютантов, в частности взвешенных частиц, и развитием различных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, воздействие различных концентраций и размеров взвешенных частиц, его длительность были связаны с развитием инфаркта миокарда, инсульта, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, с риском развития нарушения ритма сердца, внезапной смерти и тромбоза лёгочной артерии, прогрессированием атеросклероза. Наряду с этим имеются немногочисленные исследования, в которых данные ассоциации не обнаружены. Вероятно, это связано в том числе и с методологией подхода к анализу данных. Так, в большинстве исследований, посвящённых анализу воздействия взвешенных частиц на сердечно-сосудистую систему, используются различные методы оценки воздействия, регрессия, моделирование рассеивания в воздухе и др.

Различия в применении разных методов оценки воздействия могут способствовать неоднородности и противоречивости полученных результатов. В представленном обзоре результаты большинства исследований основаны на оценке индивидуального уровня воздействия загрязнения воздуха с учётом фоновых концентраций загрязняющих веществ в районе проживания.

Согласно современным наблюдениям, крайне важно изучать влияние аэрополлютантов для прогноза развития болезней системы кровообращения, что обуславливает актуальность данной темы и разработки единых методик оценки.

Повышение сердечно-сосудистого риска происходит по мере увеличения продолжительности воздействия загрязняющих веществ. Понятно, что с ростом процессов урбанизации и развитием агропромышленного сектора мы не сможем в ближайшее время перейти на безопасное производство, электрификацию автотранспорта и т.д., но в данной ситуации возможно найти статистически значимые доказательства безопасного порога воздействия загрязнения воздушного бассейна на здоровье населения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.В. Нахратова подготовила первичный вариант рукописи; Д.П. Цыганкова и Е.Д. Баздырев критически рецензировали и редактировали рукопись. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи и согласились с представлением её к публикации.

Author contributions. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors contributed significantly to concept development, research, and article preparation and have read and approved the final version before its publication). In particular, O.V. Nakhratova was involved in the preparation of the primary version of the manuscript; D.P. Tsygankova and E.D. Bazdyrev was involved in the critical review and editing of the manuscript.

Финансирование исследования. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения на основе комплексного изучения фундаментальных механизмов, клинических, эпидемиологических и организационных аспектов коморбидности, обеспечивающих медико-социальную эффективность лечебно-профилактических программ в условиях промышленного региона Сибири».

Funding sources. The work was done within the fundamental topic of the Research Institute for Complex Cardiovascular Problems No. 0419-2022-002 "Development of innovative models for managing the risk of the circulatory system diseases, based on a comprehensive study of the fundamental mechanisms, clinical,

epidemiological, and organizational aspects of comorbidity that ensure the medical and social efficiency of treatment and prevention programs in an industrial region Siberia”.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brauer M., Casadei B., Harrington R.A., et al. Taking a stand against air pollution—the impact on cardiovascular disease: a joint opinion from the World Heart Federation, American College of Cardiology, American Heart Association, and the European Society of Cardiology // *J Am Coll Cardiol*. 2021. Vol. 77, N 13. P. 1684–1688. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.003
2. Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A. 3rd, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2010. Vol. 121, N 21. P. 2331–2378. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181d8e312
3. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 34. P. 3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
4. Brauer M., Casadei B., Harrington R.A., et al. Taking a stand against air pollution — the impact on cardiovascular disease // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 15. P. 1460–1463. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1025
5. World Health Organization. Ambient air pollution: a global assessment of exposure and burden of disease [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2016. Дата обращения: 20.10.2021. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/phe/publications/air-pollution-global-assessment/en>
6. Song C., He J., Wu L., et al. Health burden attributable to ambient PM_{2.5} in China // *Environ Pollut*. 2017. Vol. 223. P. 575–586. doi: 10.1016/j.envpol.2017.01.060
7. Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Волкова О.А. Влияние загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами на сердечно-сосудистую систему // *Сибирский медицинский журнал*. 2015. Т. 30, № 3. P. 7–12.
8. Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Волкова О.А., Колпаков Ф.А. О роли загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Меры профилактики // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020. Т. 19, № 3. С. 2421. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2421
9. Simkhovich B.Z., Kleinman M.T., Kloner R.A. Air pollution and cardiovascular injury epidemiology, toxicology, and mechanisms // *J Am Coll Cardiol*. 2008. Vol. 52, N 9. P. 719–726. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.029
10. Bevan G.H., Al-Kindi S.G., Brook R., Rajagopalan S. Ambient air pollution and atherosclerosis: recent updates // *Curr Atheroscler Rep*. 2021. Vol. 23, N 10. P. 63. doi: 10.1007/s11883-021-00958-9
11. EUR-Lex. Report from the commission to the European parliament, the council, the European economic and social committee and the committee of the regions the second clean air outlook. EUR-Lex, 2021. Дата обращения: 10.12.2021. Доступ по ссылке: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM%3A2021%3A3%3AFIN>
12. Dockery D.W., Pope C.A. 3rd, Xu X., et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities // *N Engl J Med*. 1993. Vol. 329, N 24. P. 1753–1759. doi: 10.1056/NEJM199312093292401
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisu_.pdf Дата обращения: 28.06.2022.
14. Федеральная служба по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды (Росгидромет). Обзор состояния и загрязнения окружающей среды в российской Федерации за 2021 год / отв. ред. Г.М. Черногаева. Москва, 2022.
15. Салтыкова М.М., Шопина О.В., Балакаева А.В., Бобровицкий И.П. Загрязнение атмосферного воздуха как фактор повышенной смертности населения // *Российский журнал восстановительной медицины*. 2020. № 4. С. 4–16.
16. Артамонова Г.В., Максимов С.А., Табакаев М.В., Шаповалова Э.Б. Потери здоровья от инфаркта миокарда, обусловленные антропогенным загрязнением атмосферы промышленного центра // *Гигиена и санитария*. 2015. Т. 94, № 3. С. 30–34.
17. Салтыкова М.М., Балакаева И.П., Шопина А.В., Бобровицкий О.В. Анализ влияния загрязнения атмосферного воздуха на смертность от основных неинфекционных заболеваний в зависимости от пола и возраста // *Экология человека*. 2021. Т. 28, № 12. С. 14–22. doi: 10.33396/1728-0869-2021-12-14-22
18. Hamanaka R.B., Mutlu G.M. Particulate matter air pollution: effects on the cardiovascular system // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. Vol. 9. P. 680. doi: 10.3389/fendo.2018.00680
19. Katsouyanni K., Touloumi G., Samoli E., et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project // *Epidemiology*. 2001. Vol. 12, N 5. P. 521–531. doi: 10.1097/00001648-200109000-00011
20. Scarinzi C., Alessandrini E.R., Chiusolo M., et al. Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri urgenti in 25 città italiane: risultati del progetto EpiAir2 // *Epidemiologia & Prevenzione*. 2013. Vol. 37, N 4-5. P. 230–241. (In Italian).
21. Liu T., Zeng W., Lin H., et al. Tempo-spatial variations of ambient ozone-mortality associations in the USA: results from the NMMAPS data // *Int J Environ Res Public Health*. 2016. Vol. 13, N 9. P. 851. doi: 10.3390/ijerph13090851
22. Stafoggia M., Zauli-Sajani S., Pey J., et al. Desert dust outbreaks in Southern Europe: contribution to daily PM₁₀ concentrations and short-term associations with mortality and hospital admissions // *Environ Health Perspect*. 2016. Vol. 124, N 4. P. 413–419. doi: 10.1289/ehp.1409164
23. McGuinn L.A., Ward-Caviness C.K., Neas L.M., et al. Association between satellite-based estimates of long-term PM_{2.5} exposure

- and coronary artery disease // *Environ Res.* 2016. Vol. 145. P. 9–17. doi: 10.1016/j.envres.2015.10.026
24. De Marchis P., Verso M.G., Tramuto F., et al. Ischemic cardiovascular disease in workers occupationally exposed to urban air pollution — a systematic review // *Ann Agric Environ Med.* 2018. Vol. 25, N 1. P. 162–166. doi: 10.26444/aaem/79922
 25. Downward G.S., van Nunen E.J.H.M., Kerckhoffs J., et al. Long-term exposure to ultrafine particles and incidence of cardiovascular and cerebrovascular disease in a prospective study of a dutch cohort // *Environ Health Perspect.* 2018. Vol. 126, N 12. P. 127007. doi: 10.1289/EHP3047
 26. Stockfelt L., Andersson E.M., Molnár P., et al. Long-term effects of total and source-specific particulate air pollution on incident cardiovascular disease in Gothenburg, Sweden // *Environ Res.* 2017. Vol. 158. P. 61–71. doi: 10.1016/j.envres.2017.05.036
 27. Konduracka E., Niewiara Ł., Guzik B., et al. Effect of short-term fluctuations in outdoor air pollution on the number of hospital admissions due to acute myocardial infarction among inhabitants of Kraków, Poland // *Pol Arch Intern Med.* 2019. Vol. 129, N 2. P. 88–96. doi: 10.20452/pamw.4424
 28. Shah A.S., Langrish J.P., Nair H., et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2013. Vol. 382, N 9897. P. 1039–1048. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60898-3
 29. Fu P., Guo X., Cheung F.M.H., Yung K.K.L. The association between PM_{2.5} exposure and neurological disorders: a systematic review and meta-analysis // *Sci Total Environ.* 2019. Vol. 655. P. 1240–1248. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.11.218
 30. Shah A.S., Lee K.K., McAllister D.A., et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2015. Vol. 350. P. h1295. doi: 10.1136/bmj.h1295
 31. Milojevic A., Wilkinson P., Armstrong B., et al. Short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales: case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality // *Heart.* 2014. Vol. 100, N 14. P. 1093–1098. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304963
 32. Rodosthenous R.S., Kloog I., Colicino E., et al. Extracellular vesicle-enriched microRNAs interact in the association between long-term particulate matter and blood pressure in elderly men // *Environ Res.* 2018. Vol. 167. P. 640–649. doi: 10.1016/j.envres.2018.09.002
 33. Wang M., Hou Z.H., Xu H., et al. Association of estimated long-term exposure to air pollution and traffic proximity with a marker for coronary atherosclerosis in a nationwide study in China // *JAMA Netw Open.* 2019. Vol. 2, N 6. P. e196553. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.6553
 34. Shahrabaf M.A., Akbarzadeh M.A., Tabary M., Khareshi I. Air pollution and cardiac arrhythmias: a comprehensive review // *Curr Probl Cardiol.* 2021. Vol. 46, N 3. P. 100649. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100649
 35. Hartiala J., Breton C.V., Tang W.H., et al. Ambient air pollution is associated with the severity of coronary atherosclerosis and incident myocardial infarction in patients undergoing elective cardiac evaluation // *J Am Heart Assoc.* 2016. Vol. 5, N 8. P. e003947. doi: 10.1161/JAHA.116.003947
 36. Conti S., Lafranconi A., Zanobetti A., et al. The short-term effect of particulate matter on cardiorespiratory drug prescription, as a proxy of mild adverse events // *Environ Res.* 2017. Vol. 157. P. 145–152. doi: 10.1016/j.envres.2017.05.029
 37. Chen K., Schneider A., Cyrus J., et al. Hourly exposure to ultrafine particle metrics and the onset of myocardial infarction in Augsburg, Germany // *Environ Health Perspect.* 2020. Vol. 128, N 1. P. 17003. doi: 10.1289/EHP5478
 38. Li J., Liu C., Cheng Y., et al. Association between ambient particulate matter air pollution and ST-elevation myocardial infarction: a case-crossover study in a Chinese city // *Chemosphere.* 2019. Vol. 219. P. 724–729. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.12.094
 39. Chen K., Schneider A., Cyrus J., et al. Hourly exposure to ultrafine particle metrics and the onset of myocardial infarction in Augsburg, Germany // *Environ Health Perspect.* 2020. Vol. 128, N 1. P. 17003. doi: 10.1289/EHP5478
 40. Cesaroni G., Forastiere F., Stafoggia M., et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE project // *BMJ.* 2014. Vol. 348. P. f7412. doi: 10.1136/bmj.f7412
 41. Liu Y., Pan J., Fan C., et al. Short-term exposure to ambient air pollution and mortality from myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol.* 2021. Vol. 77, N 3. P. 271–281. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.033
 42. Wang X., Kindziarski W., Kaul P. Comparison of transient associations of air pollution and AMI hospitalisation in two cities of Alberta, Canada, using a case-crossover design // *BMJ Open.* 2015. Vol. 5, N 11. P. e009169. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009169
 43. Rich D.Q., Kipen H.M., Zhang J., et al. Triggering of transmural infarctions, but not nontransmural infarctions, by ambient fine particles // *Environ Health Perspect.* 2010. Vol. 118, N 9. P. 1229–1234. doi: 10.1289/ehp.0901624
 44. Solimini A.G., Renzi M. Association between air pollution and emergency room visits for atrial fibrillation // *Int J Environ Res Public Health.* 2017. Vol. 14, N 6. P. 661. doi: 10.3390/ijerph14060661
 45. Kwon O.K., Kim S.H., Kang S.H., et al. Association of short- and long-term exposure to air pollution with atrial fibrillation // *Eur J Prev Cardiol.* 2019. Vol. 26, N 11. P. 1208–1216. doi: 10.1177/2047487319835984
 46. Zhao B., Johnston F.H., Salimi F., et al. Short-term exposure to ambient fine particulate matter and out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-crossover study in Japan // *Lancet Planet Health.* 2020. Vol. 4, N 1. P. e15–e23. doi: 10.1016/S2542-5196(19)30262-1
 47. Wellenius G.A., Schwartz J., Mittleman M.A. Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among medicare beneficiaries // *Stroke.* 2005. Vol. 36, N 12. P. 2549–2553. doi: 10.1161/01.STR.0000189687.78760.47
 48. Niu Z., Liu F., Yu H., et al. Association between exposure to ambient air pollution and hospital admission, incidence, and mortality of stroke: an updated systematic review and meta-analysis of more than 23 million participants // *Environ Health Perspect.* 2021. Vol. 26, N 1. P. 15. doi: 10.1186/s12199-021-00937-1
 49. Scheers H., Jacobs L., Casas L., et al. Long-term exposure to particulate matter air pollution is a risk factor for stroke: meta-analytical evidence // *Stroke.* 2015. Vol. 46, N 11. P. 3058–3066. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009913

50. Kaufman J.D., Adar S.D., Barr R.G., et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study // *Lancet*. 2016. Vol. 388, N 10045. P. 696–704. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00378-0
51. McGuinn L.A., Schneider A., McGarrath R.W., et al. Association of long-term PM_{2.5} exposure with traditional and novel lipid measures related to cardiovascular disease risk // *Environ Int*. 2019. Vol. 122. P. 193–200. doi: 10.1016/j.envint.2018.11.001
52. Yang S., Lee S.P., Park J.B., et al. PM_{2.5} concentration in the ambient air is a risk factor for the development of high-risk coronary plaques // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019. Vol. 20, N 12. P. 1355–1364. doi: 10.1093/ehjci/jez209
53. Hayes R.B., Lim C., Zhang Y., et al. PM_{2.5} air pollution and cause-specific cardiovascular disease mortality // *Int J Epidemiol*. 2020. Vol. 49, N 1. P. 25–35. doi: 10.1093/ije/dyz114
54. Xie W., Li G., Zhao D., et al. Relationship between fine particulate air pollution and ischaemic heart disease morbidity and mortality // *Heart*. 2015. Vol. 101, N 4. P. 257–263. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306165
55. Yang B.Y., Qian Z., Howard S.W., et al. Global association between ambient air pollution and blood pressure: a systematic review and meta-analysis // *Environ Pollut*. 2018. Vol. 235. P. 576–588. doi: 10.1016/j.envpol.2018.01.001
56. Mannucci P.M., Harari S., Franchini M. Novel evidence for a greater burden of ambient air pollution on cardiovascular disease // *Haematologica*. 2019. Vol. 104, N 12. P. 2349–2357. doi: 10.3324/haematol.2019.225086
57. Miller M.R. Oxidative stress and the cardiovascular effects of air pollution // *Free Radic Biol Med*. 2020. Vol. 151. P. 69–87. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.004
58. Crobeddu B., Aragao-Santiago L., Bui L.C., et al. Oxidative potential of particulate matter 2.5 as predictive indicator of cellular stress // *Environ Pollut*. 2017. Vol. 230. P. 125–133. doi: 10.1016/j.envpol.2017.06.051
59. Matsuzawa Y., Kwon T.G., Lennon R.J., et al. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis // *J Am Heart Assoc*. 2015. Vol. 4, N 11. P. e002270. doi: 10.1161/JAHA.115.002270
60. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В. Роль биопрепаратов в профилактической кардиологии // *Научное обозрение. Биологические науки*. 2021. № 2. С. 10–16. doi: 10.17513/srbs.1224
61. Lei X., Chen R., Wang C., et al. Personal fine particulate matter constituents, increased systemic inflammation, and the role of DNA hypomethylation // *Environ Science & Technology*. 2019. Vol. 53, N 16. P. 9837–9844. doi: 10.1021/acs.est.9b02305

REFERENCES

1. Brauer M, Casadei B, Harrington RA, et al. Taking a stand against air pollution—the impact on cardiovascular disease: a joint opinion from the World Heart Federation, American College of Cardiology, American Heart Association, and the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(13):1684–1688. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.003
2. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331–2378. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181d8bece1
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
4. Brauer M, Casadei B, Harrington RA, et al. Taking a stand against air pollution — the impact on cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42(15):1460–1463. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1025
5. World Health Organization. *Ambient air pollution: a global assessment of exposure and burden of disease* [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016. [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://www.who.int/phe/publications/air-pollution-global-assessment/en>
6. Song C, He J, Wu L, et al. Health burden attributable to ambient PM_{2.5} in China. *Environ Pollut*. 2017;223:575–586. doi: 10.1016/j.envpol.2017.01.060
7. Kolpakova AF, Sharipov RN, Volkova OA. The impact of air pollution on the cardiovascular system. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;30(3):7–12. (In Russ).
8. Kolpakova AF, Sharipov RN, Volkova OA, Kolpakov FA. Role of air pollution by particulate matter in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Prevention measures. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2421. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2421
9. Simkhovich BZ, Kleinman MT, Kloner RA. Air pollution and cardiovascular injury epidemiology, toxicology, and mechanisms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(9):719–726. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.029
10. Bevan GH, Al-Kindi SG, Brook R, Rajagopalan S. Ambient air pollution and atherosclerosis: recent updates. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(10):63. doi: 10.1007/s11883-021-00958-9
11. EUR-Lex. *Report from the commission to the European parliament, the council, the European economic and social committee and the committee of the regions the second clean air outlook*. EUR-Lex; 2021. [cited 2021 Oct 12]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM%3A2021%3A3%3A-FIN>
12. Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med*. 1993;329(24):1753–1759. doi: 10.1056/NEJM199312093292401
13. *O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2020 godu: Gosudarstvennyj doklad*. Moscow: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka, 2021. 256 p. Available from: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisyu_.pdf (In Russ).
14. Federal'naja sluzhba po gidrometeorologii i monitoringu okruzhajushhej sredy (Rosgidromet). *Obzor sostojanija i zagriznenija okruzhajushhej sredy v rossijskoj Federacii za 2021 god*. Chernogaeva GM, editor. Moscow, 2022. (In Russ).
15. Saltykova MM, Shopina OV, Balakaeva AV, Bobrovnikii IP. Air pollution as a reason of increased mortality of the population. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2020;(4):4–16. (In Russ).

16. Artamonova GV, Maksimov SA, Tabakaev MV, Shapovalova EB. Health losses from myocardial infarction caused by air chemical pollution of the industrial center. *Hygiene and Sanitation*. 2015;94(3):30–34. (In Russ).
17. Saltykova MM, Balakaeva AV, Shopina OV, Bobrovnikii IP. Analysis of associations between air pollution and mortality from noncommunicable diseases across genders and age-groups. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021;28(12):14–22. doi: 10.33396/1728-0869-2021-12-14-22 (In Russ).
18. Hamanaka RB, Mutlu GM. Particulate matter air pollution: effects on the cardiovascular system. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:680. doi: 10.3389/fendo.2018.00680
19. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology*. 2001;12(5):521–531. doi: 10.1097/00001648-200109000-00011
20. Scarinzi C, Alessandrini ER, Chiusolo M, et al. Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri urgenti in 25 città italiane: risultati del progetto EpiAir2. *Epidemiologia & Prevenzione*. 2013;37(4–5):230–241. (In Italian).
21. Liu T, Zeng W, Lin H, et al. Tempo-spatial variations of ambient ozone-mortality associations in the USA: results from the NMMAPS data. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(9):851. doi: 10.3390/ijerph13090851
22. Stafoggia M, Zauli-Sajani S, Pey J, et al. Desert dust outbreaks in Southern Europe: contribution to daily PM₁₀ concentrations and short-term associations with mortality and hospital admissions. *Environ Health Perspect*. 2016;124(4):413–419. doi: 10.1289/ehp.1409164
23. McGuinn LA, Ward-Caviness CK, Neas LM, et al. Association between satellite-based estimates of long-term PM_{2.5} exposure and coronary artery disease. *Environ Res*. 2016;145:9–17. doi: 10.1016/j.envres.2015.10.026
24. De Marchis P, Verso MG, Tramuto F, et al. Ischemic cardiovascular disease in workers occupationally exposed to urban air pollution — a systematic review. *Ann Agric Environ Med*. 2018;25(1):162–166. doi: 10.26444/aaem/79922
25. Downward GS, van Nunen EJHM, Kerckhoffs J, et al. Long-term exposure to ultrafine particles and incidence of cardiovascular and cerebrovascular disease in a prospective study of a Dutch cohort. *Environ Health Perspect*. 2018;126(12):127007. doi: 10.1289/EHP3047
26. Stockfelt L, Andersson EM, Molnár P, et al. Long-term effects of total and source-specific particulate air pollution on incident cardiovascular disease in Gothenburg, Sweden. *Environ Res*. 2017;158:61–71. doi: 10.1016/j.envres.2017.05.036
27. Konduracka E, Niewiara Ł, Guzik B, et al. Effect of short-term fluctuations in outdoor air pollution on the number of hospital admissions due to acute myocardial infarction among inhabitants of Kraków, Poland. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(2):88–96. doi: 10.20452/pamw.4424
28. Shah AS, Langrish JP, Nair H, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9897):1039–1048. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60898-3
29. Fu P, Guo X, Cheung FMH, Yung KKL. The association between PM_{2.5} exposure and neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ*. 2019;655:1240–1248. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.11.218
30. Shah AS, Lee KK, McAllister DA, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h1295. doi: 10.1136/bmj.h1295
31. Milojevic A, Wilkinson P, Armstrong B, et al. Short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales: case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality. *Heart*. 2014;100(14):1093–1098. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304963
32. Rodosthenous RS, Kloog I, Colicino E, et al. Extracellular vesicle-enriched microRNAs interact in the association between long-term particulate matter and blood pressure in elderly men. *Environ Res*. 2018;167:640–649. doi: 10.1016/j.envres.2018.09.002
33. Wang M, Hou ZH, Xu H, et al. Association of estimated long-term exposure to air pollution and traffic proximity with a marker for coronary atherosclerosis in a nationwide study in China. *JAMA Netw Open*. 2019;2(6):e196553. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.6553
34. Shahrbaf MA, Akbarzadeh MA, Tabary M, Khaheshi I. Air pollution and cardiac arrhythmias: a comprehensive review. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100649. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100649
35. Hartiala J, Breton CV, Tang WH, et al. Ambient air pollution is associated with the severity of coronary atherosclerosis and incident myocardial infarction in patients undergoing elective cardiac evaluation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8):e003947. doi: 10.1161/JAHA.116.003947
36. Conti S, Lafranconi A, Zanobetti A, et al. The short-term effect of particulate matter on cardiorespiratory drug prescription, as a proxy of mild adverse events. *Environ Res*. 2017;157:145–152. doi: 10.1016/j.envres.2017.05.029
37. Chen K, Schneider A, Cyrus J, et al. Hourly exposure to ultrafine particle metrics and the onset of myocardial infarction in Augsburg, Germany. *Environ Health Perspect*. 2020;128(1):17003. doi: 10.1289/EHP5478
38. Li J, Liu C, Cheng Y, et al. Association between ambient particulate matter air pollution and ST-elevation myocardial infarction: a case-crossover study in a Chinese city. *Chemosphere*. 2019;219:724–729. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.12.094
39. Chen K, Schneider A, Cyrus J, et al. Hourly exposure to ultrafine particle metrics and the onset of myocardial infarction in Augsburg, Germany. *Environ Health Perspect*. 2020;128(1):17003. doi: 10.1289/EHP5478
40. Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE project. *BMJ*. 2014;348:f7412. doi: 10.1136/bmj.f7412
41. Liu Y, Pan J, Fan C, et al. Short-term exposure to ambient air pollution and mortality from myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):271–281. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.033
42. Wang X, Kindziarski W, Kaul P. Comparison of transient associations of air pollution and AMI hospitalisation in two cities of Alberta, Canada, using a case-crossover design. *BMJ Open*. 2015;5(11):e009169. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009169
43. Rich DQ, Kipen HM, Zhang J, et al. Triggering of transmural infarctions, but not nontransmural infarctions, by ambient fine

- particles. *Environ Health Perspect.* 2010;118(9):1229–1234. doi: 10.1289/ehp.0901624
44. Solimini AG, Renzi M. Association between air pollution and emergency room visits for atrial fibrillation. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(6):661. doi: 10.3390/ijerph14060661
45. Kwon OK, Kim SH, Kang SH, et al. Association of short- and long-term exposure to air pollution with atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(11):1208–1216. doi: 10.1177/2047487319835984
46. Zhao B, Johnston FH, Salimi F, et al. Short-term exposure to ambient fine particulate matter and out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-crossover study in Japan. *Lancet Planet Health.* 2020;4(1):e15–e23. doi: 10.1016/S2542-5196(19)30262-1
47. Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among medicare beneficiaries. *Stroke.* 2005;36(12):2549–2553. doi: 10.1161/01.STR.0000189687.78760.47
48. Niu Z, Liu F, Yu H, et al. Association between exposure to ambient air pollution and hospital admission, incidence, and mortality of stroke: an updated systematic review and meta-analysis of more than 23 million participants. *Environ Health Prev Med.* 2021;26(1):15. doi: 10.1186/s12199-021-00937-1
49. Scheers H, Jacobs L, Casas L, et al. Long-term exposure to particulate matter air pollution is a risk factor for stroke: meta-analytical evidence. *Stroke.* 2015;46(11):3058–3066. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009913
50. Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2016;388(10045):696–704. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00378-0
51. McGuinn LA, Schneider A, McGarrah RW, et al. Association of long-term PM_{2.5} exposure with traditional and novel lipid measures related to cardiovascular disease risk. *Environ Int.* 2019;122:193–200. doi: 10.1016/j.envint.2018.11.001
52. Yang S, Lee SP, Park JB, et al. PM_{2.5} concentration in the ambient air is a risk factor for the development of high-risk coronary plaques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(12):1355–1364. doi: 10.1093/ehjci/jez209
53. Hayes RB, Lim C, Zhang Y, et al. PM_{2.5} air pollution and cause-specific cardiovascular disease mortality. *Int J Epidemiol.* 2020;49(1):25–35. doi: 10.1093/ije/dyz114
54. Xie W, Li G, Zhao D, et al. Relationship between fine particulate air pollution and ischaemic heart disease morbidity and mortality. *Heart.* 2015;101(4):257–263. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306165
55. Yang BY, Qian Z, Howard SW, et al. Global association between ambient air pollution and blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut.* 2018;235:576–588. doi: 10.1016/j.envpol.2018.01.001
56. Mannucci PM, Harari S, Franchini M. Novel evidence for a greater burden of ambient air pollution on cardiovascular disease. *Haematologica.* 2019;104(12):2349–2357. doi: 10.3324/haematol.2019.225086
57. Miller MR. Oxidative stress and the cardiovascular effects of air pollution. *Free Radic Biol Med.* 2020;151:69–87. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.004
58. Crobeddu B, Aragao-Santiago L, Bui LC, et al. Oxidative potential of particulate matter 2.5 as predictive indicator of cellular stress. *Environ Pollut.* 2017;230:125–133. doi: 10.1016/j.envpol.2017.06.051
59. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, et al. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):e002270. doi: 10.1161/JAHA.115.002270
60. Chaulin AM, Grigor'eva YuV. The role of biological products in preventive cardiology. *Scientific Review. Biological science.* 2021;(2):10–16. (In Russ).
61. Lei X, Chen R, Wang C, et al. Personal fine particulate matter constituents, increased systemic inflammation, and the role of DNA hypomethylation. *Environ Sci Technol.* 2019;53(16):9837–9844. doi: 10.1021/acs.est.9b02305

ОБ АВТОРАХ

*Ольга Владимировна Нахратова,

младший научный сотрудник;
адрес: Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2778-6926>;
eLibrary SPIN: 5397-6580; e-mail: nahrov@kemcardio.ru

Дарья Павловна Цыганкова, к.м.н., научный сотрудник;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6136-0518>;
eLibrary SPIN: 8064-3000;
e-mail: cigadp@kemcardio.ru

Евгений Дмитриевич Баздырев;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3023-6239>;
eLibrary SPIN: 4545-0791;
e-mail: bazded@kemcardio.ru

AUTHORS INFO

*Olga V. Nakhratova, junior researcher;

address: 6 Sosnovyj avenue, 650002, Kemerovo, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2778-6926>;
eLibrary SPIN: 5397-6580;
e-mail: nahrov@kemcardio.ru

Daria P. Tsygankova, MD, Cand. Sci. (Med.), researcher;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6136-0518>;
eLibrary SPIN: 8064-3000;
e-mail: cigadp@kemcardio.ru

Evgeniy D. Bazdyrev;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3023-6239>;
eLibrary SPIN: 4545-0791;
e-mail: bazded@kemcardio.ru

* Автор, ответственный за переписку | Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109249>

Наукометрическое исследование статей, посвящённых изучению эффективности здравоохранения в России

К.В. Шелыгин, Л.И. Ложкина

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Актуальность исследования заключается в системном анализе научно-методических подходов к изучению и оценке эффективности здравоохранения как многоплановой и многоуровневой системы.

Цель. Систематизировать методические подходы к изучению эффективности системы здравоохранения в Российской Федерации.

Материал и методы. Проведён ретроспективный категориальный анализ оригинальных исследований, относящихся к типу «научная статья» и посвящённых эффективности (качеству) системы здравоохранения в России, которые опубликованы в отечественной научной периодике в период с 2011 по 2021 год. Категориальный анализ включал следующие параметры: «система здравоохранения», «эффективность», «методы» — и выявил 144 публикации. При привычном отборе исключено 17 публикаций. С учётом критериев включения и исключения для дальнейшего анализа отобрано 48 источников. Все оригинальные исследования разделены на две группы по специальности автора: медицинские и не медицинские специальности. Анализ позволил выявить и параметризовать научно-методические тенденции исследований эффективности здравоохранения по статико-структурно-динамическим характеристикам и специальностям автора (медицинские и не медицинские). Проанализированы основные методы, используемые в оригинальных исследованиях.

Результаты. В структуре научных публикаций преобладали результаты оригинальных исследований (64%). Систематических обзоров и метаанализов не выявлено. Рост динамики публикационной активности по заявленной тематике происходил за счёт оригинальных исследований. Большая часть исследований (70,8%) проводилась на мезоуровне. Работы, посвящённые результатам оригинальных исследований и проведённые на уровне всей страны, практически отсутствуют. В качестве основного исследовательского инструмента изучения эффективности применяется комплекс социологических, медико-статистических, эконометрических методов. Преобладают социологические методы и методы анализа официальной медицинской статистики. Менее всего использовались методы демографии и математического моделирования. Не обнаружено количественных различий по специальности авторов. Отличия наблюдаются в части тяготения авторов к изучению различных видов эффективности в зависимости от специальности, в частоте встречаемости исследований экономической и социальной эффективности при их изучении на мезо- и макроуровне, а также в использовании методологического аппарата при изучении этих видов эффективности.

Заключение. Ядро публикационной активности формируют результаты оригинальных исследований, полученные на мезоуровне. Исследования, проведённые на макроуровне, практически отсутствуют. Полностью отсутствуют систематические обзоры и метаанализы. Наблюдается однородность использования методов исследования различных видов эффективности. Из полученных результатов следует, что имеется практическая необходимость количественной и качественной систематизации накопленного опыта изучения эффективности системы здравоохранения, в особенности на общегосударственном уровне, что является залогом эффективного планирования его развития.

Ключевые слова: эффективность здравоохранения; методы оценки.

Как цитировать:

Шелыгин К.В., Ложкина Л.И. Наукометрическое исследование статей, посвящённых изучению эффективности здравоохранения в России // Экология человека. Т. 29, № 8. С. 547–561. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109249>

Рукопись получена: 08.07.2022

Рукопись одобрена: 25.08.2022

Опубликована online: 18.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109249>

A scientometric study of articles on health effectiveness in Russia

Kirill V. Shelygin, Lada L. Lozhkina

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The relevance of this study lies in the systematic analysis of scientific and methodological approaches to the study and evaluation of health care as a multidimensional and multi-level system.

AIM: To systematize methodological approaches to the study of the effectiveness of the health care system in the Russian Federation.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective categorical analysis of original studies belonging to the genre “scientific article” and devoted to the effectiveness (quality) of the health care system in Russia, published in domestic scientific periodicals from the period 2011 to 2021, was carried out. The categorical analysis included the following parameters: “healthcare system”, “efficiency”, “methods” and revealed 144 publications. The usual selection process excluded 17 publications. Based on the inclusion and exclusion criteria, 48 sources were selected. All original studies were divided into either medical and non-medical according to the author’s specialization. The analysis allowed for the revelation and parameterization of scientific-methodological tendencies of researches on public health effectiveness according to statistical-structural-dynamic characteristics of researches and specialization of the author (medical and non-medical specialization). The main methods used in the original research were analyzed.

RESULTS: The structure of the scientific publications was dominated by the results of original research (64%). No systematic reviews and meta-analyses were identified. The increase in the dynamics of publication activity on the stated topic was due to original research. Most of the trials were conducted at the meso-level (70.8%). There were virtually no works devoted to the results of original research conducted at the countrywide level. A set of sociological, medical-statistical and economic methods was used as the main research tool for studying efficiency. Sociological methods and approaches for analyzing official medical statistics prevailed in “pure” form. Demography and mathematical modeling methods were the least used. No quantitative differences were found in the authors’ specialization. Differences in the authors’ gravitation toward the study of different types of efficiency were observed depending on the researchers’ specialization, as well as the frequency of studies on economic and social efficiency in their study at the meso- and macro-level and the use of methodological apparatus in the study of these types of efficiency.

CONCLUSION: The core of the publication activity is formed by the results of original research obtained at the meso-level, with research conducted at the macro-level being practically absent. Systematic reviews and meta-analyses were completely absent. There was homogeneity in the use of different types of effectiveness research methods. The findings of this study suggest that there is a practical need for quantitative and qualitative systematization of the experience gained in studying health system efficiency, particularly at the national level, as a prerequisite for effective planning of its development.

Keywords: health care effectiveness; evaluation methods.

To cite this article:

Shelygin KV, Lozhkina LI. A scientometric study of articles on health effectiveness in Russia. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(8):547–561. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109249>

Received: 08.07.2022

Accepted: 25.08.2022

Published online: 18.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Медицинская помощь является фундаментальным общественным благом [1]. В силу этого изучение эффективности системы оказания медицинской помощи — базовая задача, решение которой позволяет разрабатывать объективные, надёжные, достоверные индикаторы эффективности с целью планирования устойчивого развития. Ключевая сложность оценки эффективности системы здравоохранения заключается в её многокомпонентности (социальной, экономической, медицинской), что предполагает использование различного научно-методического аппарата, а полученные знания могут становиться разрозненными.

Эти обстоятельства делают актуальными исследования, направленные на систематизацию методических подходов, результатом которых станет построение единого научно-методического поля оценки эффективности системы здравоохранения.

Перед тем как приступить к обзору основных методов и приёмов, используемых для оценки эффективности системы здравоохранения, определимся в понятийном аппарате. В целом, согласно толковому словарю Д.Н. Ушакова, «эффективный — дающий эффект, приводящий к нужным результатам, действенный» [2]. Обобщённо под эффективностью можно понимать соотношение достигнутого и потраченного (степень достижения той или иной цели). Применительно к изучению эффективности системы здравоохранения принято выделять несколько её вариантов:

- *медицинская эффективность* — достижение медицинского результата, т.е. «степень достижения ожидаемых результатов в профилактике, лечении, диспансеризации и реабилитации больных» [3], используется для оценки медицинской составляющей системы здравоохранения [4];
- *социальная эффективность* — «степень достижения социального результата» [3], под которой понимается повышение качества жизни, улучшение качества оказания медицинской помощи и т.п.;
- *экономическая эффективность* — «представляет собой соотношение расходов и значимых показателей здравоохранения (например, исходов заболеваний), которое часто выражается как отношение расходов к сохранённым годам жизни с поправкой на её качество» [5];
- *техническая эффективность* — «показывает, насколько система минимизирует использование вкладываемых ресурсов при получении определённых промежуточных результатов, независимо от значимости этих результатов. В качестве альтернативного определения (которое может расцениваться как равнозначное в тех случаях, когда имеется неизменная отдача от масштаба) может использоваться утверждение о том, что субъект добивается максимальных промежуточных результатов с учётом заявленного уровня вкладываемых ресурсов» [5].

Данные направления диктуют многоплановость подхода к оценке эффективности системы здравоохранения и подразумевают различную субъектность и объектность. При этом выделяются микро-, мезо- и макроуровни оценки эффективности, отличающиеся по субъектам анализа [5]. Многокомпонентность организации диктует необходимость системно-целостного подхода к оценке эффективности здравоохранения, дифференциации субъектности и объектности, учёта уровня организации (микро-, мезо-, макроуровня оценки эффективности субъекта анализа).

Исходя из этих вводных категориальных понятий, мы провели исследование особенностей изучения эффективности системы здравоохранения по следующим направлениям: субъекту исследования, его объекту и предмету (табл. 1).

Цель. Систематизировать методические подходы к изучению эффективности системы здравоохранения в Российской Федерации.

Задачи:

- описать статико-динамические особенности публикационной активности;
- выявить акторные и методические особенности исследовательского ландшафта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для работы использовали результаты оригинальных исследований, опубликованных в отечественной научной периодике.

Анализ проводили по библиографическим базам научной электронной библиотеки «КиберЛенинка» и научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU [6, 7]. Глубина анализа — 11 лет (2011–2021 гг.). Отбирались статьи на русском и английском языках.

Критерии включения:

- публикация в 2011–2021 календарных годах;
- язык публикации — русский или английский;
- тип — научная статья;
- название соответствует поставленной цели нашего исследования;
- содержание публикации соответствует цели нашего исследования;
- полнотекстовый доступ к публикации;
- оригинальное исследование.

Критерии исключения:

- публикация ранее 2011 и позднее 2021 календарного года;
- тезисы, монографии, любой источник, кроме научной статьи;
- язык публикации — не русский и не английский;
- название не соответствует поставленной цели нашего исследования;
- содержание публикации не соответствует цели нашего исследования;

Таблица 1. Направление поиска**Table 1.** Search direction

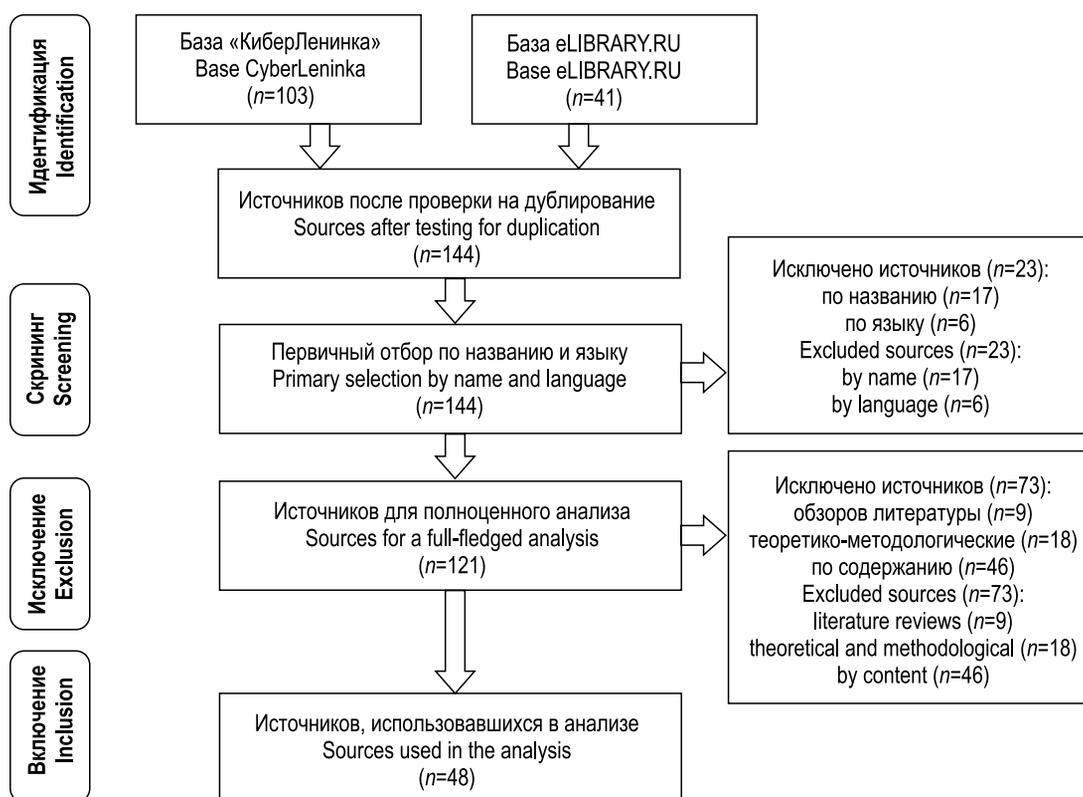
Понятие Notion	Категория Category	Подкатегория Sub-category	Исследовательский вопрос Research question	Пример Example
Субъект	Система здравоохранения	Микро-, мезо-, макроуровень	«На каком уровне?»	Деятельность отдельных служб, кабинетов, лечебно-профилактических учреждений, их же на уровне региона, на уровне страны
Subject	Healthcare system	Micro-, meso-, macro-level	At what level?	Activities of individual services, offices, healthcare facilities; the same at the regional level, at the country level
Объект	Эффективность	Экономическая, социальная, медицинская	«Что исследуется?»	Экономические, социально-демографические показатели, показатели ресурсов и деятельности
Object	Efficiency	Economic, social, medical	What is being investigated?	Economic, social, and demographic indicators, indicators of resources and activities
Предмет	Методы	Конкретные методы, использовавшиеся в исследовании	«Как исследуется?»	Социологические, медицинской статистики, демографические, экономического анализа, математического моделирования
Topic	Methods	Specific methods used in the study	How is it investigated?	Sociological, medical statistics, demographic, economic analysis, mathematical modeling

- нет полнотекстового доступа к публикации;
- не оригинальное исследование.

Первый этап (идентификация) включал в себя поиск источников по поисковым запросам: «метод and эффективность and качество and здравоохранение not препарат» и «эффективность and системы and здравоохранения».

Второй этап заключался в поиске и удалении повторяющихся статей и статей по несоответствию их названия цели нашего исследования и языку (первичный отбор, скрининг).

Третий и четвёртый этапы — исключение статей по несоответствию содержания заявленной цели нашего

**Рис. 1.** Диаграмма исключения и включения источников в анализ.**Fig. 1.** Diagram of exclusion and inclusion of sources in the analysis.

исследования и типу статьи (отбор при полнотекстовом анализе).

Пятый этап — категориальный анализ оставшихся источников.

Статистическую значимость различий значений выявляли при помощи точного критерия Фишера при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

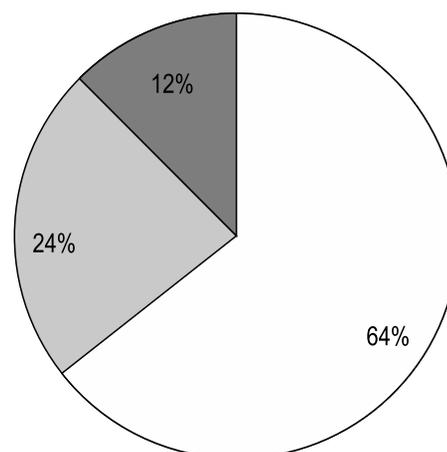
Всего по поисковым словам для анализа отобрано 144 литературных источника (103 — по базе «Кибер-Ленинка» и 41 — по базе eLIBRARY.RU). Повторов источников не выявлено. При первичном отборе (скрининге) исключено 17 источников по названию и 6 — по языку, а при полнотекстовом анализе — 73 источника. Таким образом, для анализа использовано 48 источников, содержащих результаты только оригинальных исследований [8–55] (рис. 1).

Статико-динамические характеристики публикационной активности

Как было указано выше, после отбора по языку, названию, содержанию для анализа осталось 73 статьи. Из них для окончательного анализа отобрано 48, представляющих результаты оригинальных исследований. Таким образом, доля этих 48 статей составила более 50,0% (рис. 2), перечень публикаций представлен в списке литературы [8–55]. На втором месте — работы, посвящённые различным аспектам методологии и теории оценки эффективности здравоохранения, и обобщающие знания — литературные обзоры (эти публикации не подвергались анализу). Систематических обзоров и метаанализов не выявлено.

За 2011–2021 гг. общее количество публикаций, в той или иной мере посвящённых оценке эффективности здравоохранения, увеличилось в 4 раза. Динамика публикационной активности делится на два периода: рост с 2013 до 2015 года, когда количество публикаций резко возросло (до 12 в год), и последующего постепенного понижения к 2021 году на 16,7%. Число публикаций результатов оригинальных исследований всё время возрастало, увеличившись к 2021 году в 8 раз (рис. 3). Следует отметить, что главным драйвером роста числа работ были именно публикации оригинальных исследований.

Таким образом, на фоне общей восходящей тенденции в последние годы число публикаций, посвящённых



□ Оригинальные исследования | Original research
 ■ Теоретико-методологические | Theoretical and methodological
 ■ Обзоры литературы | Literature reviews

Рис. 2. Структура публикаций по типу, среднее за 2011–2021 гг., %.

Fig. 2. Structure of publications by type, average for 2011–2021, %.

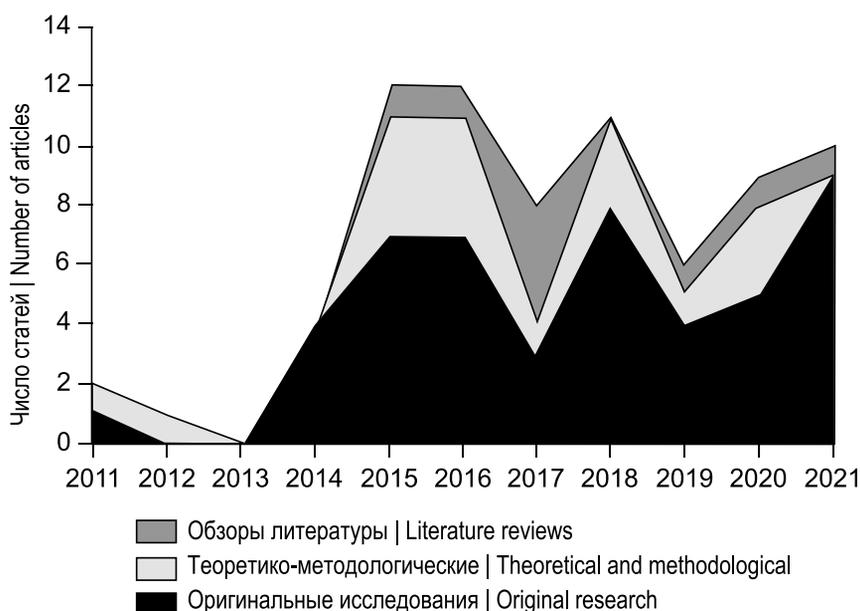


Рис. 3. Динамика публикационной активности за 2011–2021 гг., число статей.

Fig. 3. Change in publication activity over time, 2011–2021, number of articles.

оценке эффективности здравоохранения, снизилось. Основная доля публикаций представляет собой результаты оригинальных исследований. Публикационная активность, связанная с ними, имеет восходящую тенденцию. Публикации, посвящённые систематизации знаний, практически отсутствуют.

Структура и динамика оригинальных исследований

По уровню субъекта исследования. Масштабируем структуру здравоохранения по микро- (отдельные лечебные учреждения, их службы, структурные подразделения, кабинеты), мезо- (службы региона, округа, муниципального образования, здравоохранение региона) и макроуровню (здравоохранение страны в целом, отдельные службы здравоохранения в масштабе страны).

В среднем за изучаемый временной период большинство оригинальных исследований проводилось на мезоуровне [8, 10–13, 18, 19, 21, 22, 24, 26, 29, 30, 33–35, 37, 39–45, 47–55] (70,8%), далее шли исследования на микроуровне [9, 14, 15, 17, 20, 23, 27, 28, 38, 46] (20,8%) и только 8,3% (в абсолютных значениях — только 4 исследования) — на макроуровне [16, 25, 32, 36]. Динамика публикационной активности по результатам, представляющим оригинальные исследования, была аналогична общей активности с её «всплесками» в 2015, 2016, 2018 и 2021 годах (рис. 4). Данные пики были сформированы преимущественно увеличением публикаций, посвящённых изучению здравоохранения на мезоуровне.

По объекту, предмету. Наибольшее число исследований за весь период анализа было посвящено результатам изучения трёх видов эффективности (экономической, социальной, медицинской) [8, 11, 22, 23, 34,

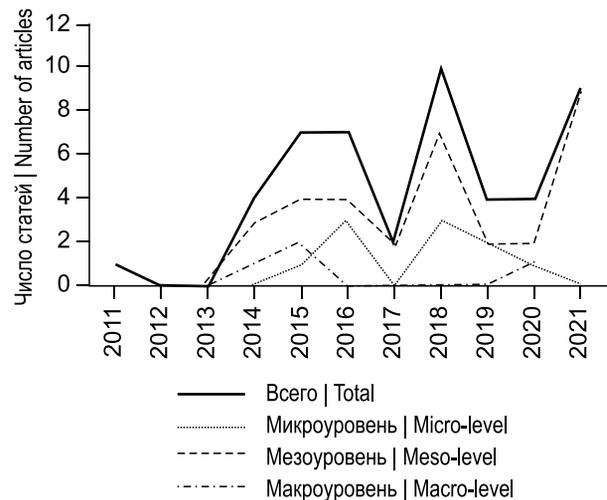


Рис. 4. Динамика публикационной активности по масштабу исследования за 2011–2021 гг., число статей.

Fig. 4. Change in publication activity over time by the scope of the study, 2011–2021, number of articles.

38, 43, 45, 46, 49, 51, 54], немногим менее — анализу социальной эффективности [12–14, 16, 19, 30, 41, 44, 47, 48, 50], третье место занимали результаты выявления медицинской и социальной эффективности [18, 26, 27, 31, 33, 39, 40]. Менее всего были представлены исследования, анализировавшие комбинацию экономической и социальной эффективности здравоохранения [25, 32] (рис. 5).

Наибольшее число публикаций содержало анализ данных с использованием различных комбинаций методов, как правило — социологических, медико-статистических, эконометрических (рис. 6). Если не учитывать эту сборную группу, то наиболее часто исследователи используют методы социологии (анкетирование, опросы,



Рис. 5. Распределение публикаций по объекту исследования (эффективности), среднее за 2011–2021 гг., %.

Fig. 5. Distribution of publications by object of study, average for 2011–2021, %.

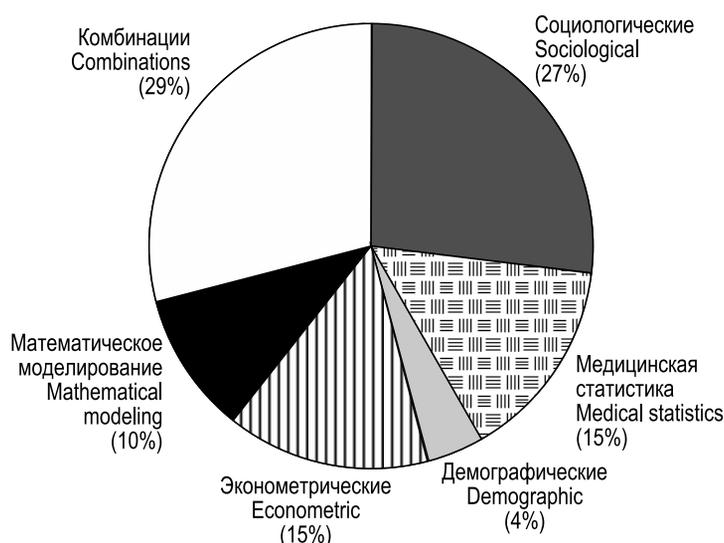


Рис. 6. Распределение исследований по предмету (методам), среднее за 2011–2021 гг., %.

Fig. 6. Distribution of studies by subject (methods), average for 2011–2021, %.

фокус-группы и т.п.) [12–14, 16, 19, 20, 31, 39, 40, 44, 47, 48, 50] и методы анализа официальной медицинской статистики, включая данные о ресурсах и деятельности медицинских организаций [9, 23, 29, 33, 42, 45, 46, 53]. Менее всего использовались методы демографии и математического моделирования [30, 34, 35, 51, 52, 54].

Исходя из полученных нами результатов о частотах оригинальных исследований по объекту, предмету, представляет интерес изучение отношений в рассматриваемых нами субъектно-объектных (предметных) группах.

Во-первых, выясним, для какой области человеческого знания исследования эффективности здравоохранения представляют больший интерес? Для этого весь корпус отобранных статей был разбит на две группы по профессиональной принадлежности первого либо (в случае публикации статьи аспирантом) второго автора — медицинские и не медицинские специальности. Распределение частот показало их равенство: половина всех публикаций

приходилась на публикации авторов не медицинских специальностей, вторая половина — на авторов медицинских специальностей. Можно сделать заключение, что сама тема изучения эффективности не имеет различий по актуальности в зависимости от цеховой принадлежности исследователей (табл. 2).

Оценим, существует ли различие между принадлежностью авторов к медицинской или не медицинской специальности при изучении того или иного вида эффективности? Поскольку условия использования критерия χ^2 Пирсона не соблюдаются, применим точный критерий Фишера. В результате выявлены статистически значимые различия по экономической и медицинской эффективности.

Вслед за этим определим, какие объекты чаще изучают на различных уровнях. Исчисление точным критерием Фишера выявило значимость различий значений в паре мезо- и макроуровня по экономической и социальной эффективности ($p=0,019$) (табл. 3).

Таблица 2. Распределение исследований по эффективности в зависимости от специальности автора, абсолютные значения

Table 2. Distribution of studies by effectiveness according to author's specialization, absolute values

Эффективность Effectiveness		Медицинская специальность Medical speciality	Не медицинская специальность Non-medical specialty
Экономическая*	Economic*	0	5
Медицинская*	Medical*	6	0
Социальная	Social	6	5
Экономическая, медицинская	Economic, medical	1	5
Экономическая, социальная	Economic, social	1	1
Экономическая, медицинская, социальная	Economic, medical, social	6	6
Медицинская, социальная	Medical, social	4	2
Σ		24	24

* $p \leq 0,05$.

Таблица 3. Распределение исследований по объекту (эффективности) в зависимости от субъекта (масштаба), абсолютные значения
Table 3. Distribution of studies by subject (effectiveness), absolute values

Эффективность Effectiveness		Микроуровень Micro-level	Мезоуровень Meso-level	Макроуровень Macro-level
Экономическая	Economic	2	3	1
Медицинская	Medical	1	4	1
Социальная	Social	1	9	0
Экономическая, медицинская	Economic, medical	1	4	1
Экономическая, социальная	Economic, social	0	0	2
Экономическая, медицинская, социальная	Economic, medical, social	2	9	1
Медицинская, социальная	Medical, social	1	5	0
Σ		8	34	6

Наконец, необходимо установить, есть ли различие в используемых методах в зависимости от специальности исследователей, масштаба исследования и вида изучаемой эффективности? При изучении различий в используемых методах по специальности исследователей, масштабу, виду эффективности значимые различия выявлены только в случае исследований, посвящённых изучению экономической или социальной эффективности. В этих случаях значимо чаще исследователи использовали эконометрические ($p=0,023$) или социологические ($p=0,005$) методы соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании предпринята попытка анализа методических подходов к изучению эффективности здравоохранения в России. В первом приближении установлена явная недостаточность исследований, посвящённых систематизации накопленных знаний, полностью отсутствуют систематические обзоры и метаанализы, что говорит о слабой представленности обобщающего компонента научной мысли в этом направлении. Это обстоятельство затрудняет понимание генеральных тенденций в развитии системы здравоохранения, делает знания неполными и фрагментарными и в конечном счёте осложняет управление системой здравоохранения, если, конечно, оно зиждется на результатах научных исследований.

Выявленные динамические тенденции свидетельствуют о положительной динамике интереса к изучению эффективности здравоохранения. Тем не менее как отдельные тенденции, так и общая подвергаются влиянию эффекта низкой базы (в 2013 году число публикаций было равно нулю) и эффекта малых чисел, когда при незначительном числе публикаций изменение их количества даже на одну-две уже даёт прирост или падение публикационной активности в относительном выражении. В этом контексте отдельные динамические флуктуации публикационной активности могут находиться в прямой

зависимости от активности отдельных исследователей. Отсутствие публикационной активности в 2013 году требует отдельного изучения.

Субъектом исследования мы обозначили уровень, на котором изучалась эффективность здравоохранения в анализируемых нами результатах оригинальных исследований. В качестве объекта нашего исследования мы полагали конкретное обозначение того вида эффективности, который изучался в рамках исследования. Как было обозначено, изучение эффективности в рамках её экономической составляющей подразумевает оперирование экономическими дефинициями, показателями; социальной — показателями, отражающими, по мнению исследователя, изменение уровня социальных последствий в результате деятельности системы здравоохранения; медицинской — достижение определённого уровня результатов в области общественного здоровья. Это деление до известной степени условно, поскольку один и тот же показатель может иметь как медицинскую, так и экономическую или социальную интерпретацию. Например, уровни ожидаемой продолжительности жизни или младенческой смертности могут быть использованы как индикаторы деятельности определённых служб системы здравоохранения, например педиатрической, а также как индикатор, отражающий уровень социально-экономического состояния общества. Несмотря на относительную условность, для обобщённой характеристики показатели объекта были разбиты на следующие группы:

- показатели здоровья населения, демонстрирующие медицинскую эффективность (заболеваемость, инвалидность, смертность, летальность и т.п.);
- показатели ресурсов и деятельности системы здравоохранения, отражающие экономическую эффективность (показатели экономической деятельности здравоохранения, обеспеченность врачами, медперсоналом, койками, мощность учреждений и т.п.);
- показатели, выявляющие социальную эффективность (результаты социологических опросов, опро-

сов экспертов, фокус-групп, изучения качества жизни, ожидаемой продолжительности жизни, младенческой смертности, рождаемости и т.п.).

Конечно, такие показатели, как ожидаемая продолжительность жизни или младенческая смертность, могут быть отнесены и к медицинской эффективности, однако существуют обоснованные сомнения как, в частности, в значимости роли системы здравоохранения в их изменении в сравнении с поведенческими факторами, так и в целом в роли здравоохранения в изменении уровня здоровья [56, 57]. Под предметом нами понимались конкретные методы, задействованные исследователями для определения эффективности здравоохранения.

Установлено превалирование исследований, посвящённых изучению эффективности здравоохранения на мезоуровне, т.е. на региональном уровне. Здесь сосредоточены исследования как отдельно взятых служб, так и региональных систем здравоохранения в целом. При этом речь идёт именно об изучении здравоохранения отдельных регионов, а не сравнительном анализе регионов в рамках страны в целом. Объяснение такому «тяготению» исследователей к данному масштабу можно объяснить простотой сбора и полнотой показателей, которые используются в анализе; возможностью задействования административного ресурса при их поиске; особенностями работы здравоохранения отдельных регионов, что часто декларируется в качестве дополнения к актуальности диссертационных исследований. В конечном итоге 91,7% всех проведённых исследований, результаты которых опубликованы, были проведены на микро- и мезоуровнях, что, возможно, и увеличивает знания о региональных особенностях функционирования здравоохранения, но практически не приближает нас к пониманию стратегических тенденций, происходящих на уровне всей страны.

Установлено, что наибольший интерес исследователей вызывает комплексное изучение всех видов эффективности, что представляется обоснованным, поскольку система здравоохранения — весьма сложный «механизм», и её изучение необходимо производить всесторонне. При этом чаще используют социологические, медико-статистические, эконометрические методы, что, по-видимому, связано с их относительной простотой и доступностью соответствующих данных для анализа. В этом контексте малая представленность методов математического моделирования выглядит обоснованно. В то же время следует заметить, что простота, например, социологических методов — кажущаяся, поскольку составление анкет и опросников на должном уровне представляет собой отдельную методологическую задачу, а несоблюдение требований, принятых при сборе социологической информации, — к ошибкам в выводах [58–60].

Равнозначность актуальности исследований среди авторов медицинских и не медицинских специальностей объясняется в целом значимостью здравоохранения для общества. Следует заметить, что разделения

по направленности журналов не проводилось, поскольку авторы могут публиковать результаты своего исследования в различных журналах вне зависимости от своей «нативной» специальности.

Полученные результаты подтверждают очевидное предположение о том, что в зависимости от цеховой принадлежности авторов исследования их интересует та или иная эффективность. Так, установлено, что медицинские работники чаще занимаются изучением именно медицинской эффективности, поскольку, по-видимому, в первую очередь их интересует медицинский результат, нежели его экономическая составляющая.

Превалирование изучения экономической и социальной эффективности в исследованиях, проводившихся на мезоуровне, имеет как математическое обоснование (проводится в целом больше исследований в этом масштабе), так и методологическое, так как проведение социологического исследования в рамках целой страны — технически сложная и трудоёмкая задача.

Нами не установлено значимых различий в использовании методов в зависимости от специальности исследователей и масштаба исследования. Отсутствие зависимости в этом случае можно объяснить доступностью методологического аппарата за счёт взаимного проникновения различных областей человеческого знания. Выбор метода исследования определяется его предметом. В нашем случае это правило соблюдалось для работ, посвящённых социальной и экономической эффективности здравоохранения, что сложно объяснить специфичностью выставляемых задач при изучении этих видов эффективности.

Ограничение исследования. Данное исследование посвящено систематизации методических подходов, используемых при изучении эффективности системы здравоохранения. В задачи исследования не входил анализ качества научных публикаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общую динамику публикационной активности в основном формируют работы, посвящённые результатам оригинальных исследований, а их, в свою очередь — публикации, использующие результаты исследований, полученные на мезоуровне. Оригинальные исследования, проведённые на уровне всей страны, практически отсутствуют.

Методические подходы оригинальных исследований эффективности системы здравоохранения достаточно однородны в части использования методов различными исследователями, на различных уровнях, при изучении различных видов эффективности. Отличия наблюдаются только в части тяготения к изучению различных видов эффективности в зависимости от специальности исследователей, а также в частоте встречаемости исследований экономической и социальной эффективности при их изучении на мезо- и макроуровне, а также в использовании

научно-методического аппарата при изучении этих видов эффективности.

Имеется практическая необходимость количественной и качественной систематизации накопленного опыта изучения эффективности системы здравоохранения, в особенности на общегосударственном уровне, что является залогом эффективного планирования его развития.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. К.В. Шелыгин выполнил подготовку материалов исследования, провёл предварительные и основные расчёты, участвовал в написании текста статьи; Л.И. Ложкина осуществила основные расчёты; участвовала в написании текста статьи. Оба автора подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (оба автора внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение

исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. Shelygin K.V. prepared the study materials, performed preliminary and main calculations, and wrote the text of the article; Lozhkina L.I. performed the main calculations and participated in the writing of the article. Both authors confirm their authorship compliance with the international criteria of ICMJE (both authors contributed significantly to the conceptualization, research, and preparation of the article and have read and approved the final version before publication).

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Смайлов Б.Т., Андарова Р.К., Вечкинзова Е.А. Кумулятивный характер эффективности системы здравоохранения и прикладные модели ее организации // Вестник Карагандинского университета. Серия: Экономика. 2021. Т. 102, № 2. С. 108–119.
- Толковый словарь русского языка / под ред. Д.Н. Ушакова. Москва : Гос. ин-т «Сов. энцикл.» ОГИЗ; Гос. изд-во иностр. и нац. слов., 1935–1940. В 4 т.
- Общественное здоровье и здравоохранение: национальное руководство / под ред. В.И. Стародубова, О.П. Щепина и др. Москва : ГЭОТАР-медиа, 2014. 624 с.
- Кадыров Ф.Н. Экономические методы оценки эффективности деятельности медицинских учреждений. 2-е изд. Москва : Менеджер здравоохранения, 2011. 495 с.
- Эффективность системы здравоохранения: способы повысить значимость количественной оценки как инструмента для руководителей и разработчиков политики / под ред. J. Cylus, I. Papanicolas, P.C. Smith. Копенгаген : ВОЗ, 2016. 266 с.
- cyberleninka.ru [Internet]. Научная электронная библиотека «КиберЛенинка» [дата обращения: 18.05.2022]. Доступ по ссылке: <https://cyberleninka.ru>
- elibrary.ru [Internet]. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU [дата обращения: 18.05.2022]. Доступ по ссылке: https://elibrary.ru/project_risc.asp
- Лобкова Е.В., Петриченко А.С. Управление эффективностью региональной системы здравоохранения // Региональная экономика: теория и практика. 2018. Т. 16, № 2. С. 274–295. doi: 10.24891/re.16.2.274
- Прилипко Н.С. Оценка качества и эффективности медицинской помощи по медицинской реабилитации // Менеджер здравоохранения. 2016. № 5. С. 16–24.
- Туренко Т.А. Анализ институциональных изменений в здравоохранении г. Иркутска на основании данных официальной статистики // Известия Иркутской государственной экономической академии (Байкальский государственный университет экономики и права). 2014. № 4. С. 17.
- Есауленко И.Э., Золотухин О.В., Кочетов М.В., и др. Анализ интегральных показателей качества оказания урологической помощи в рамках модернизации урологической службы Воронежской области // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2017. № 11–22. С. 32–40. doi: 10.26347/1607-2502201711-12032-040
- Волчкова М.П. Анализ мнений среднего медицинского персонала о реформировании здравоохранения // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014. Т. 4, № 4. С. 293.
- Бекшокова П.А., Абдурахманов Г.М., Бекшоков К.С., и др. Анализ самооценки здоровья жителями Унцукульского района республики Дагестан (по результатам анкетирования) // Юг России: экология, развитие. 2018. Т. 13, № 3. С. 107–119. doi: 10.18470/1992-1098-2018-3-107-119
- Сапралиева Д.О., Гатагажева З.М., Гатагажева М.М. Анализ субъективных оценок пациентов в общей характеристике качества медицинской помощи // Медицинский альманах. 2019. № 5-6. С. 16–21. doi: 10.21145/2499-9954-2019-5-16-21
- Замбрицкая Е.С., Чернов Г.Е. CRM-системы как элемент управленческого учета платной деятельностью учреждений здравоохранения // Вестник Университета Российской академии образования. 2020. № 1. С. 98–107. doi: 10.24411/2072-5833-2020-10009
- Чебуханова Л.В., Кузнецова О.А. Эффективность бюджетных расходов на социальное развитие России (на примере здравоохранения) // Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки. 2014. № 7. С. 79–82. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-byudzhethnyh-rashodov-na-sotsialnoe-razvitie-rossii-na-primere-zdravoohraneniya>
- Зурнаджянц Ю.А., Кашкарова И.А., Шаповалова Д.А. Экономическая оценка эффективности оказания медицинской помощи с учетом качества лечения // Наука Красноярья. 2019. Т. 8, № 5. С. 36–49. doi: 10.12731/2070-7568-2019-5-36-49
- Манакон Л.Г., Тарасюк С.Д., Казакова С.Ю. Информационно-аналитическое обеспечение управления пульмонологи-

- ческой помощью на региональном уровне (методические рекомендации). Благовещенск : Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 2014. 28 с.
19. Калматаева Ж.А., Бекботаев Е.К., Бримжанова М.Д., Скаков А.Б. К вопросу об использовании показателей качества жизни в республике Казахстан // Вестник КазНМУ. 2014. № 4. С. 359–362.
 20. Лапина Л.М., Сердюковский С.М. К вопросу совершенствования информационного обеспечения управления медицинской организации // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2018. № 1. С. 38–45.
 21. Волкова О.А., Смирнова Е.В. Качество управления кадровым ресурсом медицинской организации — как элемент стратегии непрерывного улучшения качества медицинской помощи // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2018. № 3–4. С. 3–18. doi: 10.26347/1607-2502201803-04003-011
 22. Колмыкова Т.С., Лобачев В. В. Методические аспекты оценки эффективности системы здравоохранения региона // Регион: системы, экономика, управление. 2018. № 1. С. 87–91.
 23. Архипова С.В., Перстенева Н.П., Двойников С.И. Методика оценки деятельности медицинской организации в условиях стратегического развития здравоохранения Российской Федерации // Управление экономическими системами: электронный научный журнал. 2015. № 9. С. 11.
 24. Яшина Н.Г., Гришунина И.А., Яшин К.С. Методика оценки эффективности управления бюджетными ресурсами в сфере здравоохранения // Экономический анализ: теория и практика. 2015. № 21. С. 15–24.
 25. Верес М.В., Соколов В.А., Кретова А.В. Мониторинг эффективности расходования средств здравоохранения // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2015. Т. 5, № 5. С. 799.
 26. Богачёв А.И., Полухина М.Г., Студенникова Н.С. Обеспеченность услугами здравоохранения сельских жителей Центральной России // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. 2016. Т. 12, № 7. С. 166–177.
 27. Борисова Е.А., Луцкан И.П., Тимофеев Л.Ф., Степанова М.А. Опыт внедрения стандарта менеджмента качества iso-9001-2015 на примере медицинского центра г. Якутска // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016. № 4. С. 135–140.
 28. Кучиц С.С., Гриднев О.В., Песенникова Е.В., и др. Организационно-правовые и методические основы внедрения эффективного контракта в деятельность медицинского учреждения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. Т. 28, № 1. С. 94–97. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-1-94-97
 29. Дмитренко Л.Б., Борисов В.А. Основные направления повышения эффективности использования кадрового потенциала учреждений здравоохранения области // Регион: системы, экономика, управление. 2021. № 2. С. 120–125. doi: 10.22394/1997-4469-2021-53-2-120-125
 30. Щепин В.О., Шишкин Е.В. Основы расчета экономических потерь в результате смертности трудоспособного населения // Здравоохранение Российской Федерации. 2018. Т. 62, № 6. С. 284–288. doi: 10.18821/0044-197X-2018-62-6-284-288
 31. Козлов В.А., Поляков Б.А., Мушников Д.Л., и др. Особенности технологического компонента политики системы здравоохранения Ивановской области в сфере ранней диагностики злокачественных новообразований // Исследования и практика в медицине. 2019. Т. 6, № 2. С. 130–139. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-13
 32. Кабанов В.Н. Оценка эффективности государственных инвестиций в увеличение продолжительности жизни // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2015. № 5. С. 75–88. doi: 10.15838/esc/2015.5.41.5
 33. Бударин С.С., Волкова О.А., Смирнова Е.В. Оценка эффективности использования ресурсных возможностей медицинских организаций для обеспечения доступности медицинской помощи на основе данных информационных систем в сфере здравоохранения // ЭТАП: экономическая теория, анализ, практика. 2021. № 5. С. 111–125. doi: 10.24412/2071-6435-2021-5-111-125
 34. Авксентьев Н.А., Байдин В.М., Зарубина О.А., и др. Оценка эффективности региональных расходов на здравоохранение в России // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015. Т. 8, № 4. С. 10–20. doi: 10.17749/2070-4909.2015.8.4.010-020
 35. Селамзаде Ф.Д. Оценка эффективности системы здравоохранения российской федерации с помощью оболочечного анализа данных: на примере республик // Глобус: экономика и юриспруденция. 2021. Т. 7, № 1. С. 7–20.
 36. Назарова В.В., Борисенкова К.А. Оценка эффективности системы здравоохранения в России // Народонаселение. 2017. № 4. С. 119–134. doi: 10.26653/1561-7785-2017-4-9
 37. Ошкордина А.А., Цвиренко С.В., Зайцева Н.В. Оценка экономической эффективности медицинских учреждений при реструктуризации клиничко-лабораторной службы // Региональные проблемы преобразования экономики. 2018. № 11. С. 90–99. doi: 10.26726/1812-7096-2018-11-90-99
 38. Бельшев Д.В., Гулиев Я.И., Михеев А.Е., Ракушин Д.Л. Повышение эффективности работы стационара через внедрение МИС и связанную с ней оптимизацию бизнес-процессов // Врачи и информационные технологии. 2015. № 4. С. 61–74.
 39. Башкуева Е.Ю. Проблемы и перспективы деятельности центра управления регионом (ЦУР) по республике Бурятия как эффективного инструмента повышения доступности, качества и безопасности медицинской помощи // Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Социально-экономические науки. 2021. № 3. С. 141–155. doi: 10.15593/2224-9354/2021.3.10
 40. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В. Проблемы организации и управления пульмонологической помощи населению Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. № 75. С. 8–20. doi: 10.36604/1998-5029-2020-75-8-20
 41. Башкуева Е.Ю. Работа министерства здравоохранения республики Бурятия с жалобами и обращениями граждан как индикатор качества работы органа исполнительной власти: состояние и проблемы // Вестник Бурятского государственного университета. Экономика и менеджмент. 2020. № 4. С. 33–43. doi: 10.18101/2304-4446-2020-4-33-43

42. Трибунский С.И., Колядо В.Б., Карташев В.Н., Колядо Е.В. Ресурсное обеспечение и результативность работы учреждений здравоохранения Сибирского федерального округа // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2011. Т. 26, № 2-1. С. 159–162.
43. Кудрина В.Г., Сапралиева Д.О. Теория и практика индикативного планирования в здравоохранении // Здравоохранение Российской Федерации. 2016. Т. 69, № 2. С. 60–65. doi: 10.18821/0044-197X-2016-60-2-60-65
44. Башкуева Е.Ю. Внешний аудит медицинских организаций амбулаторно-поликлинического звена по работе с обращениями граждан как эффективный способ повышения качества медицинской деятельности // Общество: социология, психология, педагогика. 2021. № 11. С. 48–53. doi: 10.24158/spp.2021.11.6
45. Пепеляева А.В., Третьякова Е.А. Сочетание институционально-эволюционного и функционального подходов в оценке эффективности функционирования региональной системы здравоохранения // Вестник Пермского университета. Серия: Экономика. 2018. Т. 13, № 1. С. 58–74. doi: 10.17072/1994-9960-2018-1-58-74
46. Найговзина Н.Б., Филатов В.Б., Патрушев М.А. Совершенствование медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями в рамках Приоритетного национального проекта «Здоровье» // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. Т. 28, № 2. С. 216–221. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-2-216-221
47. Шульгина С.В. Общественное мнение в оценке эффективности системы здравоохранения // Современная медицина: актуальные вопросы. 2015. № 40. С. 79–83.
48. Романова П.Е. Оценка эффективности реформы здравоохранения с учетом снижения потерь здоровья населения // Экономика природопользования. 2016. № 3. С. 70–79.
49. Улумбекова Г.Э., Гинойн А.Б., Калашникова А.В., Чабан Е.А. Чему нас учит рейтинг эффективности систем здравоохранения регионов РФ // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ. 2016. № 1. С. 53–67.
50. Ахметьянова Р.А., Имильбаева Р.Р. Качество амбулаторной медицинской помощи в субъективных оценках населения (на примере Республики Башкортостан) // Власть. 2017. Т. 25, № 8. С. 105–110.
51. Романчев Э.И., Гарифзянова Э.У. Оценка эффективности системы здравоохранения Республики Башкортостан // Инновационные технологии управления социально-экономическим развитием регионов России : Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием; Май 23–24, 2019; Уфа, Республика Башкортостан. Уфа : Институт социально-экономических исследований УНЦ РАН, 2019. С. 291–297.
52. Зайцева Н.В., Кирьянов Д.А., Камалудинов М.Р., и др. Анализ рисков потерь здоровья и комплексная оценка эффективности целевых мер территориальных систем здравоохранения по снижению смертности населения от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний // Здравоохранение Российской Федерации. 2021. Т. 65, № 4. С. 302–309. doi: 10.47470/0044-197X-2021-65-4-302-309
53. Архипова М.Ю., Роговченко В.А. Региональные особенности взаимосвязи инновационной активности в здравоохранении и благосостояния населения // Экономика и управление: научно-практический журнал. 2021. № 1. С. 155–159. doi: 10.34773/EU.2021.1.31
54. Улумбекова Г.Э., Гинойн А.Б. Рейтинг эффективности систем здравоохранения регионов РФ в 2019 г. // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ. 2021. Т. 7, № 1. С. 4–16. doi: 10.33029/2411-8621-2021-7-1-4-16
55. Инютина А.Д., Кондраткова В.С. Аспекты эффективности финансирования системы здравоохранения // Modern Science. 2021. № 10-1. С. 57–61.
56. Колосницына М.Г., Коссова Т.В., Шелунцова М.А. Факторы роста ожидаемой продолжительности жизни: кластерный анализ по странам мира // Демографическое обозрение. 2019. Т. 6, № 1. С. 124–150. doi: 10.17323/demreview.v6i1.9114
57. OECD. Health at a Glance 2017. Paris : Health at a Glance, 2017. doi:10.1787/health_glance-2017-en
58. Шапиро М.Г. Классификация методов опроса в социологии // Социальные исследования. 2017. № 2. С. 51–59.
59. Ильясов Ф.Н. Алгоритмы формирования выборки социологического опроса // Социальные исследования. 2017. № 2. С. 60–75.
60. Терентьев Е.А., Мавлетова А.М., Косолапов М.С. Интервьюирование с помощью компьютерных технологий в лонгитюдных обследованиях домохозяйств // Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены. 2018. № 3. С. 47–64. doi: 10.14515/monitoring.2018.3.03

REFERENCES

- Smailov BT, Andarova RK, Vechkinzova EA. Cumulative nature of the health system's performance and applied models of its organization. *Bulletin of Karaganda University. Economy Series*. 2021;102(2):108–119. (In Russ).
- Ushakov DN, editor. *Tolkovyy slovar' russkogo yazyka*. Moscow: Gos. in-t «Sov. entsikl.»; OGIz; Gos. izd-vo inostr. i nats. slov.; 1935–1940. (4 v.). (In Russ).
- Starodubov VI, Shchepina OP, et al., editors. *Obshhestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GJeOTAR-media; 2014. 624 p. (In Russ).
- Kadyrov FN. *Jekonomicheskie metody ocenki jeffektivnosti dejatel'nosti medicinskih uchrezhdenij. 2-e izd.* Moscow: Menedzher zdavoookhraneniya; 2011. 464 p. (In Russ).
- Cylus J, Papanicolas I, Smith PC, editors. *Health system efficiency. How to make measurement matter for policy and management*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016. 266 p. (In Russ).
- cyberleninka.ru [Internet]. *Nauchnaja jelektronnaja biblioteka 'KiberLeninka'* [cited 2022 May 18]. Available from: <https://cyberleninka.ru>
- elibrary.ru [Internet]. *Nauchnaja jelektronnaja biblioteka eLIBRARY.RU* [cited 2022 May 18]. Available from: https://elibrary.ru/project_risc.asp?
- Lobkova EV, Petrichenko AS. Managing the effectiveness of the regional healthcare system. *Regional Economics: Theory and Practice*. 2018;16(2):274–295. (In Russ). doi: 10.24891/re.16.2.274

9. Prilipko NS. Assessment of the quality and effectiveness of health care for medical rehabilitation. *Manager Zdravoochraniya*. 2016;(5):16–24. (In Russ).
10. Turenko TA. Analysis of institutional changes in public health service of Irkutsk on the basis of official statistics data. *Izvestiya Irkutskoy gosudarstvennoy jekonomicheskoy akademii (Bajkal'skij gosudarstvennyj universitet jekonomiki i prava)*. 2014;(4):17. (In Russ).
11. Esaulenko IE, Zolotukhin OV, Kochetov MV, et al. Analysis of integral indicators of quality of urological assistance in the framework of modernization of the urological service of the Voronezh region. *Health care Standardization Problems*. 2017;(11-12):32–40. (In Russ). doi: 10.26347/1607-2502201711-12032-040
12. Volchkova MP. Analysis of the opinions of mid-level medical personnel on health care reform. *Bulletin of medical internet conferences*. 2014;4(4):293. (In Russ).
13. Bekshokova PA, Abdurakhmanov GM, Bekshokov KS, et al. Analysis of self-rated health by residents of the untukul district, republic of Dagestan (on results of the questionnaire survey). *South of Russia: ecology, development*. 2018;(3):107–119. (In Russ). doi: 10.18470/1992-1098-2018-3-107-119
14. Sapralieva DO, Gatagazheva ZM, Gatagazheva MM. Analysis of subjective evaluations of patients in the general characteristics of the quality of care. *Medical Almanac*. 2019;(5-6):16–21. (In Russ). doi: 10.21145/2499-9954-2019-5-16-21
15. Zambrzhitskaya ES, Chernov GE. CRM-systems as an element of management accounting of paid activities of health care institutions. *Herald of the University of the Russian Academy of Education*. 2020;(1):98–107. (In Russ). doi: 10.24411/2072-5833-2020-10009
16. Chebukhanova LV, Kuznetsova OA. Efficiency of budget expenditures for social development of russia (on example of health care). *Vestnik Tambovskogo universiteta. Serija: Gumanitarnye nauki*. 2014;7:79–82. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-byudzhetnyh-rashodov-na-sotsialnoe-razviti-rossii-na-primere-zdravoohraneniya> (In Russ).
17. Zurnadzhants YA, Kashkarova IA, Shapovalova DA. Economic evaluation of the effectiveness of medical care, taking into account the quality of treatment. *Krasnoyarsk Science*. 2019;8(5):36–49. (In Russ). doi: 10.12731/2070-7568-2019-5-36-49
18. Manakov LG, Tarasjuk SD, Kazakova SJu. *Informacionno-analiticheskoe obespechenie upravlenija pul'monologicheskoy pomoshh'ju na regional'nom urovne (metodicheskie rekomendacii)*. Blagoveshchensk: Dal'nevostochnyj nauchnyj centr fiziologii i patologii dyhanija Sibirskogo otdelenija RAMN; 2014. 28 p. (In Russ).
19. Kalmataeva JA, Bekbotaev EK, Brimzhanova MD, Skakov AB. On the use of quality of life in the Republic of Kazakhstan. *Vestnik KazNMU*. 2014;(4):359–362. (In Russ).
20. Lapina LM, Serdyukovsky SM. The question of perfection of the information security management of medical organizations. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko*. 2018;(1):38–45. (In Russ).
21. Volkova OA, Smirnova EV. The quality of human resources management medical organization — as part of the strategy of continuous improvement of quality of medical care. *Health care Standardization Problems*. 2018;(3-4):3–18. (In Russ). doi: 10.26347/1607-2502201803-04003-011
22. Kolmykova TS, Lobachev VV. Modern aspects of assessing the innovative potential of the regions. *Region: sistema, jekonomika, upravlenie*. 2018;(1):87–91. (In Russ).
23. Arkhipova SV, Persteneva NP, Dvoynikov SI. A method of evaluation of the medical organization in terms of strategic development of the health of the Russian Federation. *Upravlenie jekonomicheskimi sistemami: elektronnyj nauchnyj zhurnal*. 2015;(9):11. (In Russ).
24. Yashina NG, Grishunina IA, Yashin KS. Methods for assessing the effectiveness of budget resource management in health-care. *Economic Analysis: Theory and Practice*. 2015;(21):15–24. (In Russ).
25. Veres MV, Sokolov VA, Kretova AV. Monitoring jeffektivnosti rashodovanija sredstv zdravoohraneniya. *Bulleten' medicinskih Internet-konferencij*. 2015;5(5):799. (In Russ).
26. Bogachev AI, Polukhina MG, Studennikova NS. Provision of rural residents of central Russia with health services. *National Interests: Priorities and Security*. 2016;12(7):166–177. (In Russ).
27. Borisova EA, Lutskan IP, Timofeev LF, Stepanova MA. Experience of introduction of the standard of quality management of ISO-9001-2015 on the example of the medical center of Yakutsk. *RUDN Journal of Medicine*. 2016;(4):135–140. (In Russ).
28. Kuchits SS, Gridnev OV, Pesennikova EV, et al. The organizational legal and methodological foundations of implementation of effective contract in functioning of medical organizations. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2020;28(1):94–97. (In Russ). doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-1-94-97
29. Dmitrenko LB, Borisov VA. Main directions of increasing efficiency of utilization of personnel potential of health institutions of the regional. *Region: sistema, jekonomika, upravlenie*. 2021;(2):120–125. (In Russ). doi: 10.22394/1997-4469-2021-53-2-120-125
30. Shchepin VO, Shishkin EV. The basics of calculating the economic losses due to mortality of the working-age. *Health Care of the Russian Federation*. 2018;62(6):284–288. (In Russ). doi: 10.18821/0044-197X-2018-62-6-284-288
31. Kozlov VA, Polyakov BA, Mushnikov DL, et al. Features of the technological component of the Ivanovo region health system policy in malignant tumors early diagnosis. *Research in Practical Medicine Journal*. 2019;6(2):130–139. (In Russ). doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-13
32. Kabanov VN. Assessment of the effectiveness of public investment in the increase in life expectancy. *Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast*. 2015;(5):75–88. (In Russ). doi: 10.15838/esc/2015.5.41.5
33. Budarin SS, Volkova OA, Smirnova EV. From information systems in the field of healthcare. *ETAP: Economic Theory, Analysis, and Practice*. 2021;(5):111–125. (In Russ). doi: 10.24412/2071-6435-2021-5-111-125
34. Avksent'ev NA, Baidin VM, Zarubina OA, et al. Healthcare spending efficiency in Russian regions. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2015;8(4):10–20. (In Russ). doi: 10.17749/2070-4909.2015.8.4.010-020
35. Selamzade FD. Evaluation of the efficiency of the healthcare systems of the Russian Federation with data envelopment analysis: an example of republics. *Globus: Economy and Law*. 2021;7(1):7–20. (In Russ).

36. Nazarova VV, Borisenkova KA. Assessment of the efficiency of the health care system in Russia. *Population*. 2017;(4):119–134. (In Russ). doi: 10.26653/1561-7785-2017-4-9
37. Oshkordina AA, Tsvirenko SV, Zaitseva NV. An evaluation of the economic effectiveness of medical institutions when restructuring the clinical-laboratory services. *Regional'nye problemy preobrazovaniya ekonomiki*. 2018;(11):90–99. (In Russ). doi: 10.26726/1812-7096-2018-11-90-99
38. Belyshev DV, Guliev YI, Mikheev AE, Rakushin DL. Raising the effectiveness of inpatient care through implementation of his and related optimization of business processes. *Information Technologies for the Physician*. 2015;(4):61–74. (In Russ).
39. Bashkueva YeYu. Challenges and prospects for the regional management center in the republic of buryatia as an effective tool to improve availability, quality and safety of medical care. *PNRPU Sociology and Economics Bulletin*. 2021;(3):141–155. (In Russ). doi: 10.15593/2224-9354/2021.3.10
40. Kolosov VP, Manakov LG, Polyanskaya EV. Problems of organization and management of pulmonological care for the population of the Far Eastern Federal District. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2020;(75):8–20. (In Russ). doi: 10.36604/1998-5029-2020-75-8-20
41. Bashkueva EYu. Work of the Ministry of Health of the Republic of Buryatia with public appeals as an indicator of the executive authorities performance: current state and challenges. *BSU Bulletin. Economics and Management*. 2020;(4):33–43. (In Russ). doi: 10.18101/2304-4446-2020-4-33-43
42. Tribunskiy SI, Kolyado VB, Kartashev VN, Kolyado EV. Resource provision and performance of health care institutions in the Siberian Federal District. *The Siberian medical journal*. 2011; 26(2-1):159–162. (In Russ).
43. Kudrina VG, Sapralieva DO. Theory and practice of indicative planning in health care. *Health Care of the Russian Federation*. 2016;60(2):60–65. (In Russ). doi: 10.18821/0044-197X-2016-60-2-60-65
44. Bashkueva EYu. External audit of outpatient-polyclinic division of medical organizations for dealing with complaints from citizens as an effective way to improve the quality of medical activity. *Society: Sociology, Psychology, Pedagogics*. 2021;(11):48–53. (In Russ). doi: 10.24158/spp.2021.11.6
45. Pepelyaeva AV, Tretyakova EA. Synthesis of institutional and evolutionary and functional approaches to assess the efficiency of the regional health care system functioning. *Perm University Herald. Economy*. 2018;13(1):58–74. (In Russ). doi: 10.17072/1994-9960-2018-1-58-74
46. Naygovzina NB, Filatov VB, Patrushev MA. The improvement of medical care of patients with oncologic diseases within the framework of the priority national project "Health". *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2020;28(2):216–221. (In Russ). doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-2-216-221
47. Shulgina SV. Public opinion in the assessment of system effectiveness of health care. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy*. 2015;(40):79–83. (In Russ).
48. Romanova PE. Efficiency evaluation of the health reform with regard of the population health losses reduction. *Ekonomika prirodopol'zovaniya*. 2016;(3):70–79. (In Russ).
49. Ulumbekova GE, Ginoyan AB, Kalashnikova AB, Chaban EA. What can we learn from efficiency rating of Russian regional health systems. *Healthcare Management: News. Views. Education. Bulletin of VSHOUZ*. 2016;(1):53–67. (In Russ).
50. Akhmet'yanova RA, Imil'baeva RR. Quality of outpatient medical care in subjective estimates of the population (on the example of the Republic of Bashkortostan). *Vlast'*. 2017;25(8):105–110. (In Russ).
51. Romanchev EI, Garifzyanova EU. Assessing the effectiveness of the health care system of the Republic of Bashkortostan. In: *Innovatsionnye tekhnologii upravleniya sotsial'no-ekonomicheskim razvitiem regionov Rossii: materialy XI Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*; 2019 May 23–24; Ufa, Republic of Bashkortostan. Ufa: Institute of Socio-Economic Research UNTS RAS; 2019. P. 291–297. (In Russ).
52. Zaitseva NV, Kiryanov DA, Kamaltdinov MR. Health risks analysis and complex procedure for estimating the efficiency of targeted activities performed within regional public healthcare systems and aimed at reducing mortality among the population caused by cardiovascular diseases and oncologic diseases. *Health Care of the Russian Federation*. 2021;65(4):302–309. (In Russ). doi: 10.47470/0044-197X-2021-65-4-302-309
53. Arkhipova MYu, Rogovchenko VA. Regional differences in the relationship between innovation activity in healthcare and public welfare. *Economics and Management: Research and Practice Journal*. 2021;(1):155–159. (In Russ). doi: 10.34773/EU.2021.1.31
54. Ulumbekova GE, Ginoyan AB. Rating of the effectiveness of healthcare systems in the regions of the Russian Federation in 2019. *Healthcare Management: News. Views. Education. Bulletin of VSHOUZ*. 2021;7(1):4–16. (In Russ). doi: 10.33029/2411-8621-2021-7-1-4-16
55. Injutina AD, Kondratkova VS. Aspekty jeffektivnosti finansirovaniya sistemy zdravoohraneniya. *Modern Science*. 2021;(10-1):57–61. (In Russ).
56. Kolosnitsyna MG, Kossova TV, Sheluntcova MA. Factors of the life expectancy increase: country-level cluster analysis. *Demographic Review*. 2019;6(1):124–149. (In Russ). doi: 10.17323/demreview.v6i1.9114
57. OECD. *Health at a Glance 2017*. Paris: Health at a Glance; 2017. doi: 10.1787/health_glance-2017-en
58. Shapiro MH. Classification of survey methods in sociology. *Journal of Social Research*. 2017;(2):51–59. (In Russ).
59. Iliassov FN. Algorithms for sampling a sociological survey. *Journal of Social Research*. 2017;(2):60–75. (In Russ).
60. Terent'ev EA, Mavletova AM, Kosolapov MS. Computer assisted personal interviewing for longitudinal household studies. *Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes*. 2018;(3):47–64. (In Russ). doi: 10.14515/monitoring.2018.3.03

ОБ АВТОРАХ

***Кирилл Валерьевич Шелыгин**, д.м.н., доцент;
адрес: Россия, 163000, Архангельск, пр. Троицкий, 51;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-2369>;
eLibrary SPIN: 7787-6746;
e-mail: shellugin@yandex.ru

Лада Ивановна Ложкина, к.псих.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3687-6122>;
eLibrary SPIN: 5094-9436;
e-mail: lada1@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Kirill V. Shelygin**, MD, Dr. Sci. (Med.), associate professor;
address: 51 Troickij avenue, 163000, Arhangel'sk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-2369>;
eLibrary SPIN: 7787-6746;
e-mail: shellugin@yandex.ru

Lada L. Lozhkina, Cand. Sci. (Psych.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3687-6122>;
eLibrary SPIN: 5094-9436;
e-mail: lada1@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку | Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco108248>

Оценка потенциальной опасности наночастиц оксида молибдена (VI) для здоровья человека

М.А. Землянова^{1,2,3}, Н.В. Зайцева¹, М.С. Степанков¹, А.М. Игнатова^{1,4}

¹ Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Российская Федерация;

² Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Российская Федерация;

³ Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, Российская Федерация;

⁴ Институт механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Расширяющийся спектр применения наночастиц оксида молибдена (VI) (НЧ MoO₃) увеличивает риск развития патологических нарушений здоровья экспонированного населения, обусловленных негативными эффектами действия данного наноматериала. Необходима оценка потенциальной опасности НЧ MoO₃ для здоровья человека.

Целью данного исследования является определение степени потенциальной опасности наночастиц MoO₃ для здоровья человека.

Материал и методы. Потенциальную опасность НЧ MoO₃ оценивали в соответствии с МР 1.2.2522-09. Сравнительная оценка физических параметров частиц нано- и микропорошка MoO₃ (Sigma-Aldrich, США) — размер, удельная площадь поверхности, общий объём пор, форма — проведена по результатам собственных экспериментальных исследований. Обобщение информации о физико-химических, молекулярно-биологических, цитологических, физиологических и экологических свойствах выполнено по данным, представленным в научной литературе. На основании прогнозно-аналитического моделирования свойств НЧ MoO₃ рассчитан коэффициент потенциальной опасности (*D*) и коэффициент неполноты оценки данных (*U*).

Результаты. Нанопорошок на 84,17% состоит из сферических частиц размером <100 нм, средний диаметр которых — 58,80 нм, удельная площадь поверхности — 3,66 м²/г, суммарный объём пор — 0,0133 см³/г. Микропорошок состоит из призматических частиц, размер которых в сравнении с НЧ MoO₃ в 57,99 раза больше, а удельная площадь поверхности и суммарный объём пор — в 1,17 и 1,18 раза меньше соответственно. НЧ MoO₃ усиливают генерацию внутриклеточных свободных радикалов, накапливаются в клетках, повреждают мембраны органоидов, вызывают разрывы нитей ДНК, влияют на экспрессию генов и протеомный профиль, что приводит к гибели клеток. Токсические эффекты НЧ MoO₃ *in vivo* проявляются в патоморфологических изменениях тканей печени, органов репродуктивной системы, в изменении показателей крови, также отмечаются гибель экспонированных животных и отдалённые эффекты. Установлено, что НЧ MoO₃ обладают средней степенью потенциальной опасности для здоровья человека (*D*=1,750), выполненная оценка статистически значима (*U*=0,147).

Заключение. Полученные результаты целесообразно учитывать при совершенствовании методологии гигиенического нормирования наноматериалов в объектах окружающей среды и разработке мер профилактики для работников и населения, подвергающихся воздействию НЧ MoO₃.

Ключевые слова: наночастицы; оксид молибдена (VI); потенциальная опасность; токсичность.

Как цитировать:

Землянова М.А., Зайцева Н.В., Степанков М.С., Игнатова А.М. Оценка потенциальной опасности наночастиц оксида молибдена (VI) для здоровья человека // Экология человека. 2022. Т. 29, № 8. С. 563–575. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco108248>

Рукопись получена: 26.05.2022

Рукопись одобрена: 06.07.2022

Опубликована online: 23.08.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco108248>

Evaluation potential hazard of molybdenum (VI) oxide nanoparticles for human health

Marina A. Zemlyanova^{1,2,3}, Nina V. Zaitseva¹, Mark S. Stepankov¹, Anna M. Ignatova^{1,4}

¹ Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation;

² Perm State University, Perm, Russian Federation;

³ Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation;

⁴ Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of Russian Academy of Science, Perm, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The expanding scope of molybdenum (VI) oxide (MoO₃ NPs) nanoparticle application has increased the risk of developing pathological disorders in the exposed population due to the negative effects of this nanomaterial. As such, there is a need to assess the potential hazard of MoO₃ NPs to human health.

AIM: To determine the degree of potential danger of MoO₃ nanoparticles for human health.

MATERIAL AND METHODS: The potential hazard of MoO₃ NPs was assessed in accordance with MR 1.2.2522-09. A comparative assessment of the physical parameters of nano- and micropowder MoO₃ particles (Sigma-Aldrich, USA) in terms of size, specific surface area, total pore volume, and shape was conducted based on the results of our own experimental studies. Generalization of information on physicochemical, molecular biological, cytological, physiological and ecological properties was performed according to the data presented in the scientific literature. Based on the predictive-analytical modeling of the properties of MoO₃ NPs, the potential hazard coefficient (*D*) and the coefficient of incompleteness of data assessment (*U*) was calculated.

RESULTS: Our findings showed that 84.17% of the nanopowders consists of spherical particles <100 nm in size with an average diameter of 58.80 nm, a specific surface area of 3.66 m²/g, and a total pore volume of 0.0133 cm³/g. Micropowders consist of prismatic particles that are 57.99 times larger in size and but 1.17 and 1.18 times smaller in specific surface area and total pore volume compared to the MoO₃ NPs, respectively. MoO₃ NPs enhance the generation of intracellular free radicals, accumulate in cells, damage organelle membranes, cause DNA strand breaks, affect gene expression and proteomic profile, which leads to cell death. The toxic effects of MoO₃ NPs *in vivo* are showed in pathomorphological changes in the tissues of the liver, organs of the reproductive system, changes in blood parameters, death of exposed animals, and long-term effects. It has been established that MoO₃ NPs have an average degree of potential hazard to human health (*D*=1.750), the assessment is statistically significant (*U*=0.147).

CONCLUSION: The obtained results should be taken into account to improve the methodology for the sanitary regulation of nanomaterials in environmental objects and develop preventive measures for workers and populations exposed to MoO₃ NPs.

Keywords: nanoparticles; molybdenum (VI) oxide; potential hazard; toxicity.

To cite this article:

Zemlyanova MA, Zaitseva NV, Stepankov MS, Ignatova AM. Evaluation potential hazard of molybdenum (VI) oxide nanoparticles for human health. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(8):563–575. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco108248>

Received: 26.05.2022

Accepted: 06.07.2022

Published online: 23.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

С начала XXI века в хозяйственную деятельность человека активно внедряются наноматериалы и нанотехнологии. В 2020 году на мировой рынок наноматериалов приходилось 10,34 млрд долларов США. В ближайшее десятилетие прогнозируется совокупный среднегодовой темп роста в 17,80%, что приведёт к увеличению данного рынка до 38,17 млрд долларов США к 2029 году [1]. Одновременно с этим ожидается рост мирового рынка нанотехнологий с 57,70 млрд долларов США в 2020 году до 131 млрд в 2026 году [2]. В настоящее время благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам наноразмерные материалы активно внедряются в пищевую [3], химическую [4], металлургическую промышленность [5], биологию, медицину [6], сельское хозяйство [7], аэрокосмическую [8], нефтегазовую отрасли [9], автомобилестроение [10] и другие сферы. Результатом активного использования наноматериалов стало загрязнение атмосферного воздуха [11], воды [12] и почвы [13], что может привести к экспозиции населения. По результатам проведённых исследований выдвинуто предположение о большей проникающей и реакционной способности наноматериалов в сравнении с химическими микроразмерными аналогами, что, как предполагается, делает их более токсичными для живых систем, в частности для человека [14–16].

Характерным примером наноматериала, активно используемого в хозяйственной деятельности, являются наночастицы оксида молибдена (VI) — НЧ MoO₃. Наиболее простыми способами синтеза НЧ MoO₃ считаются обжиг и мокрая химическая очистка, которые облегчают создание наночастиц с более строгим контролем размера и микроструктуры [17]. НЧ MoO₃ применяют в производстве нанооптики, в электрохимической, текстильной и химической промышленности [18, 19]. Кроме того, рассматривается возможность использования НЧ MoO₃ в нефтеперерабатывающей отрасли и производстве наноэлектроники [18, 20]. Расширяющийся спектр применения НЧ MoO₃ увеличивает риск загрязнения окружающей среды, что может привести к экспозиции работников и населения, контактирующих с данным наноматериалом в процессах производства и/или потребления продукции, а также к увеличению регистрации нарушений состояния здоровья, обусловленных негативными эффектами НЧ MoO₃. В связи с этим возникает необходимость оценки потенциальной опасности НЧ MoO₃ для здоровья человека.

Целью данного исследования является определение степени потенциальной опасности наночастиц MoO₃ для здоровья человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Потенциальную опасность НЧ MoO₃ оценивали в соответствии с МР 1.2.2522-09 (методические рекомендации «Выявление наноматериалов, представляющих

потенциальную опасность для здоровья человека»), классифицируя информацию о свойствах изучаемого наноматериала в следующие функциональные блоки: физический, физико-химический, молекулярно-биологический, цитологический, физиологический и экологический. Физические параметры НЧ MoO₃ определяли в ходе собственных экспериментальных исследований. В качестве тестируемого материала выбрали нанопорошок MoO₃ (Sigma-Aldrich, США). Химический состав подтверждали методом рентгеноспектрального микрозондового анализа с помощью дифрактометра D8 ADVANCE ECO с детектором SSD-160 (Bruker, Германия) с использованием базы данных ICDD PDF-4+ (2015). Размер частиц тестируемого материала оценивали методом растровой электронной микроскопии (РЭМ) на сканирующем микроскопе высокого разрешения S-3400N (Hitachi, Япония). Форму частиц определяли методом анализа изображений с использованием универсального программного обеспечения ImageJ-Fiji, по результатам которого рассчитан коэффициент округлости. Удельную площадь поверхности определяли в соответствии с методом Брунауэра, Эммета и Теллера, общий объём пор — методом Баррета, Джойнера и Халенды с использованием автоматизированной системы для анализа площади поверхности ASAP 2020 (Micromeritics, США). Физические свойства НЧ MoO₃ изучали в сравнении с микрочастицами химического аналога (МЧ MoO₃). Обобщение информации о свойствах НЧ MoO₃, относящихся к физико-химическому, молекулярно-биологическому, цитологическому, физиологическому и экологическому блокам прогнозной модели, проведено по данным, представленным в научной литературе.

На основании выполненного ранжирования в соответствии с методическими рекомендациями анализируемых критериальных признаков опасности и последующего прогнозно-аналитического моделирования рассчитали «частную» опасность (D_k) для каждого функционального блока. Расчёт D_k осуществляли по формуле:

$$D_k = \frac{\sum_{i=1}^N R_i \varphi_i}{\sum_{i=1}^N R_i^{max} \varphi_i}, \quad (1)$$

где k — порядковый номер функционального блока; i — порядковый номер признака; N — общее число признаков в функциональном блоке; R_i — оценка выраженности признака в баллах; R_i^{max} — максимально возможная балльная оценка данного признака; φ_i — значение «взвешивающей функции» для i -го признака в соответствии с его рангом, приведённым в МР 1.2.2522-09. По результатам расчёта D_k рассчитывали коэффициент потенциальной опасности (D) НЧ MoO₃ по формуле:

$$D = \sqrt{\sum_{k=1}^6 D_k^2}, \quad (2)$$

где D_k — величина «частной» опасности; k — порядковый номер функционального блока.

На основании полученной величины D определяли степень потенциальной опасности по следующим критериям: при значениях D , входящих в диапазон 0,441–1,110, — низкая степень потенциальной опасности, 1,111–1,779 — средняя степень, 1,780–2,449 — высокая степень.

Для полученной величины D рассчитывали степень её неопределённости, выражаемую в виде коэффициента неполноты оценки (U). Данный коэффициент тем больше, чем в большем числе случаев в анализируемой литературе отсутствуют сведения о каком-либо признаке. Коэффициент U рассчитывали по формуле:

$$U = \frac{\sum_{i=1}^{25} u_i \varphi_i}{\sum_{i=1}^{25} \varphi_i}, \quad (3)$$

где U — коэффициент неполноты оценки; u_i — коэффициент, принимающий значение «1», если i -й признак признаётся неопределённым (отсутствует информация в научной литературе), и «0» — при любой другой его оценке; φ_i — величина «взвешивающей функции» данного признака.

При значениях коэффициента U , входящих в диапазон 0,000–0,250, — оценка потенциальной опасности статистически значима, 0,251–0,750 — сомнительна, 0,751–1,000 — статистически незначима.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно результатам рентгеноспектрального микронного анализа, химический состав нано- и микропорошков тестируемого вещества соответствует формуле, заявленной производителем (рис. 1, табл. 1). Метод РЭМ позволил установить, что нанопорошок MoO_3 на 84,17% состоит из частиц размером <100 нм, средний диаметр которых — 58,80 нм. В составе микропорошка отсутствуют частицы размером <100 нм. Средний размер микрочастиц в сравнении с наночастицами в 57,99 раза больше (3410,0 нм) (рис. 2). С помощью анализа изображений,

Таблица 1. Химический состав образцов MoO_3
Table 1. Chemical composition of MoO_3 samples

Образец Sample	Содержание, % Content, %	
	Mo	O ₂
Микродисперсный Microdispersed	23,64	76,36
Нанодисперсный Nanodispersed	24,07	75,93

полученных методом РЭМ, установлен коэффициент округлости НЧ MoO_3 , составивший 0,94, что соответствует сферической форме. Для сравнения: форма МЧ MoO_3 является призматической с коэффициентом округлости 0,59. Удельная площадь поверхности НЧ MoO_3 составила 3,66 м²/г, что в 1,17 раза больше данного показателя у микроаналога (3,14 м²/г). На поверхности НЧ обнаружены поры, суммарный объём которых составил 0,0133 см³/г, что больше данного показателя у МЧ в 1,18 раза (0,0113 см³/г). Известно, что НЧ MoO_3 частично растворяются в средах с различным значением pH с наибольшей степенью растворимости в щелочной среде [21, 22]. Растворимость в нейтральных условиях может указывать на гидрофильные свойства НЧ MoO_3 . При увеличении значения pH среды снижается поверхностный заряд частиц, что приводит к увеличению адсорбционной ёмкости изучаемого наноматериала при взаимодействии с положительно заряженными молекулами [22]. Отмечено улучшение адгезионных свойств углеродных покрытий к металлу при добавлении в состав НЧ MoO_3 [23].

В аннотируемой научной литературе отсутствуют данные о проникновении НЧ MoO_3 через защитные барьеры организма, однако при внутрибрюшинном введении данного наноматериала самцам крыс установлены дезорганизация и уменьшение количества сперматогенных

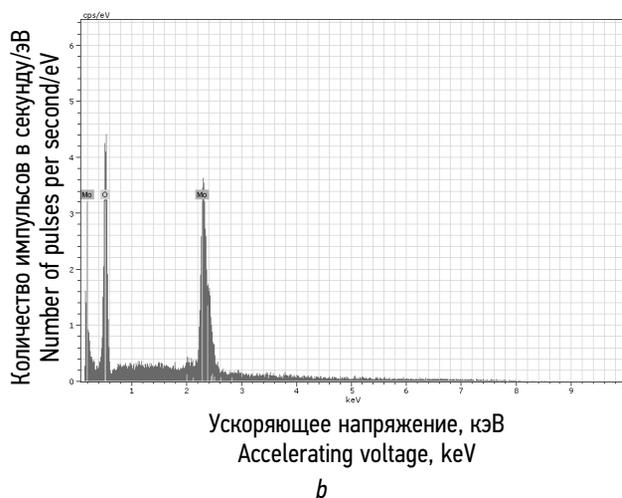
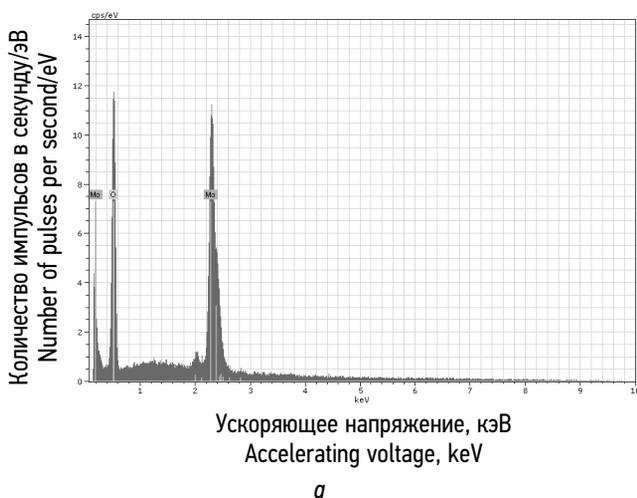


Рис. 1. Рентгенограмма образцов MoO_3 : *a* — нанодисперсного, *b* — микродисперсного.
Fig. 1. Radiograph of MoO_3 : *a* — nanodispersed, *b* — microdispersed.

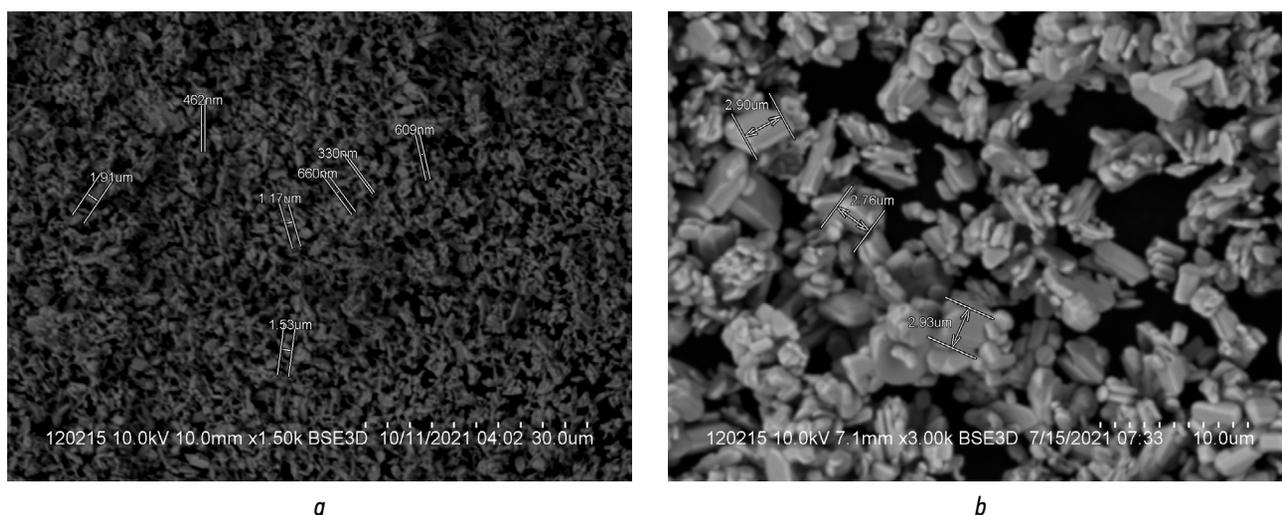


Рис. 2. Изображение нано- (а) и микрочастиц (b) MoO_3 с помощью растровой электронной микроскопии (на стрелках указаны размеры частиц, μm — мкм).

Fig. 2. SEM-image of nano- (a) and microparticles (b) of MoO_3 using scanning electron microscopy (arrows indicate particle sizes), (μm — μm).

клеток в семенных канальцах, снижение численности клеток Сертоли, что указывает на нарушение гематотестикулярного барьера [24]. При этом авторы не указывают на обратимость нарушения или обнаружение молибдена в тестикулах. Имеются сведения о преодолении барьера желудочно-кишечного тракта (энтерогемаического барьера) микроразмерным материалом [25], в связи с чем можно предположить, что НЧ также обладают данной способностью. Установлено, что при однократном внутрибрюшинном введении крысам [26] НЧ MoO_3 накапливаются в тканях печени, распространяясь по организму через кровеносное русло. Механизм бионакопления НЧ MoO_3 , вероятно, связан с присутствующими в крови белками плазмы. При попадании в кровь молибден образует комплексное соединение с α_2 -макроглобулинами, большая часть которых в дальнейшем откладывается в тканях печени [27]. Сведений о бионакоплении изучаемого наноматериала при других путях поступления в организм в научной литературе не представлено, однако имеются данные о микроразмерном аналоге. При однократном пероральном введении морским свинкам возрастает концентрация молибдена в почках, печени и костях. Аналогичные особенности бионакопления отмечены при многократном введении крысам, козам и коровам. Авторы работы [28] наблюдали увеличение концентрации молибдена при экспозиции *Eisenia fetida* (навозный червь) НЧ MoO_3 в 7,9–16,9 раза относительно контрольного значения.

Способность НЧ MoO_3 растворяться в различных средах может привести к образованию внутри организма ионов Mo^{6+} , которые оказывают негативное воздействие на клеточно-молекулярном уровне. В исследовании *in vitro* на клеточной линии фибробластов дёсен человека, экспонированных Mo^{6+} , локализация большей части ионов обнаружена в плазматической мембране (64,4% от общего

количества) [29]. Ионы Mo^{6+} , преодолевшие мембрану клеток, накапливаются в цитоплазме (19,9%), митохондриях (8,4%), белках цитоплазмы и мембран (7,2%), в ядре (0,1%). НЧ MoO_3 вызывают различные патологические изменения на клеточно-молекулярном уровне. В исследовании [30] установлено повреждение мембраны митохондрий клеток эпидермоидной карциномы (A431), экспонированных НЧ MoO_3 , что привело к увеличению генерации активных форм кислорода (АФК) и развитию апоптоза. Негативные эффекты воздействия исследуемого наноматериала, вызванные ускорением темпов генерации свободных радикалов в виде АФК, отмечены в клеточной линии кератиноцитов эпидермиса кожи человека (HaCaT) [31]. Через 24 ч после экспозиции клеток HaCaT зафиксировано повышение экспрессии генов, отвечающих за генерацию таких провоспалительных цитокинов, как IL-6, IL-8, IL-1 β и фактора некроза опухоли-альфа. Кроме того, воздействие НЧ MoO_3 вызывает двупочечный разрыв ДНК, что зафиксировано по увеличению количества клеток с содержанием фосфорилированной формы гистона H2. В линии эпителиоподобных клеток инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека (iMCF-7) при экспозиции НЧ MoO_3 отмечено повышение генерации АФК с одновременным увеличением экспрессии каспазы 9 и BCL-2-ассоциированного X-белка — протеинов, участвующих в сигнальной цепочке апоптоза [32]. Патологическое изменение структуры и функций клеточных компонентов приводит к снижению жизнеспособности клеток и увеличению их гибели. При экспозиции НЧ MoO_3 установлена гибель клеток линий HaCaT, A431, эмбриональных фибробластов мышей, фибросаркомы человека, меланомы [30], сперматогонияльных стволовых клеток [33], iMCF-7, гепатоцеллюлярной карциномы человека [34], иммортализованных клеток печени крысы [35], глиобластомы человека [36]. Отмечено, что покрытие НЧ MoO_3

полиэтиленгликолем снижает токсичность наноматериала для клеток. Выживаемость клеток линий карциномы шейки матки, iMCF-7 и рака поджелудочной железы человека, экспонированных полыми наноразмерными сферами MoO_3 с полиэтиленгликолевым покрытием, составила около 80% [37].

Патологические изменения на клеточно-молекулярном уровне, вызываемые действием НЧ MoO_3 , вероятно, обуславливают токсические эффекты изучаемого наноматериала, установленные в исследованиях *in vivo*. Однократное внутрибрюшинное введение НЧ MoO_3 крысам способствует развитию гепатоза и некроза паренхиматозной ткани печени, сопровождающихся увеличением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и концентрации креатинина в крови [26]. Многократное внутрибрюшинное введение НЧ MoO_3 вызывает нарушения в тканях органов репродуктивной системы самок. Обнаружены патоморфологические изменения матки в виде вакуолизации эпителия эндометрия, увеличения размеров маточных желёз, инфильтрации лейкоцитов в паренхиму [38]. В исследовании [39] отмечено уменьшение массы и объёма яичников, снижение количества первичных, вторичных, антральных, везикулярных и увеличение количества атретических фолликулов. Экспериментальное исследование по изучению изменения показателей крови крыс при многократном пероральном введении НЧ MoO_3 позволило установить увеличение количества лейкоцитов и снижение содержания тромбоцитов; изменение биохимических параметров характеризуется

увеличением активностей АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, α -амилазы, лактатдегидрогеназы, концентраций мочевины, билирубина общего и прямого, что, вероятнее всего, вызвано нарушением структуры и/или функций печени, почек и поджелудочной железы [40]. Токсический эффект нанопроволок MoO_3 на *Daphnia magna* (большую дафнию) и *Artemia salina* (артемию) проявляется в ингибировании двигательной активности, накоплении агрегатов НЧ в желудочно-кишечном тракте, прилипанию агрегатов к поверхности организма и увеличении интенсивности линьки [41]. При экспозиции *E. fetida* НЧ MoO_3 наблюдается снижение массы экспериментальных животных, активности глутатионредуктазы и каталазы [28]. Подтверждено снижение токсичности нанодисперсного MoO_3 , покрытого полиэтиленгликолем, *in vivo*, доказанное отсутствием патологических изменений структуры тканей органов и биохимических показателей крови при внутривенном введении наноматериала [37].

Установлена гибель животных при различных путях воздействия НЧ MoO_3 . Согласно информации, представленной в паспорте безопасности, среднетелесная доза (LD_{50}) НЧ MoO_3 при пероральном пути поступления для самцов крыс составляет 2689 мг/кг, самок крыс — 3830 мг/кг массы тела; при поступлении в организм крыс обоих полов ингаляционным путём среднетелесная концентрация (KL_{50}) НЧ MoO_3 составляет $>5,05$ мг/дм³; при нанесении самцам и самкам $\text{LD}_{50} >2000$ мг/кг массы тела; при 96-часовой экспозиции *Pimephales promelas* (толстоголовый гольян) KL_{50} — 577 мг/дм³;

Таблица 2. Признаки оценки потенциальной опасности наночастиц MoO_3 для здоровья человека

Table 2. Assessing signs of the potential hazard of MoO_3 nanoparticles for human health

Признаки Signs	Ранг Rank	φ	Состояние признака Sign state	R
Блок 1. Физические характеристики (минимальное значение $D_1=0,25$) Block 1. Physical characteristics (minimum value $D_1=0.25$)				
Размер частиц Particle size	1	2	Преобладают частицы 50–100 нм 50–100 nm predominate	2
Сферичность Sphericity	1	2	Форма частиц близка к сферичной The particle shape is close to spherical	2
Блок 2. Физико-химические свойства (минимальное значение $D_2=0,21$) Block 2. Physical and chemical properties (minimum value $D_2=0.21$)				
Растворимость в воде Solubility in water	1	2	Растворимы Soluble	0
Растворимость в биологических жидкостях Solubility in biological fluids	2	1	Растворимы Soluble	0
Заряд Charge	1	2	Отрицательный Negative	3
Адсорбционная ёмкость Adsorption capacity	3	0,75	Высокая High	4
Устойчивость к агрегации Aggregation resistance	3	0,75	Неизвестно Unknown	2
Гидрофобность Hydrophobicity	4	0,5	Гидрофильны Hydrophilic	2
Адгезия к поверхностям Adhesion to surfaces	5	0,3125	Высокая High	4

Окончание таблицы 2 | Ending of table 2

Признаки Signs	Ранг Rank	φ	Состояние признака Sign state	R
Способность генерировать свободные радикалы Ability to generate free radicals	2	1	Выявлена Revealed	4
Блок 3. Молекулярно-биологические свойства (минимальное значение $D_3=0,25$) Block 3. Molecular biological properties (minimum value $D_3=0.25$)				
Взаимодействие с ДНК Interaction with DNA	1	2	Выявлено Revealed	4
Взаимодействие с белками Interaction with proteins	3	0,75	Выявлено Revealed	4
Взаимодействие с мембранами Interaction with membranes	2	1	Выявлено Revealed	4
Блок 4. Цитологические свойства (минимальное значение $D_4=0,043$) Block 4. Cytological properties (minimum value $D_4=0.043$)				
Способность к накоплению в клетках Ability to accumulate in cells	2	1	Накапливается в органеллах и цитозоле Accumulates in organelles and cytosol	4
Трансформирующая активность Transforming activity	1	2	Не выявлена Not revealed	0
Влияние на протеомный и/или метаболомный профиль Effect on proteomic and/or metabolomic profile	3	0,75	Выявлено Revealed	4
Токсичность для клеток Cell toxicity	1	2	Вызывает летальные изменения в нормальных клетках Causes lethal changes in normal cells	4
Блок 5. Физиологические свойства (минимальное значение $D_5=0,136$) Block 5. Physiological properties (minimum value $D_5=0.136$)				
Проникновение через барьеры организма Penetration through body barriers	4	0,5	Выявлено Revealed	4
Накопление в органах и тканях Accumulation in organs and tissues	2	1	Накапливается в одном органе Accumulates in one organ	2
Усиление проницаемости барьеров организма для посторонних токсикантов Increased permeability of body barriers to foreign toxicants	3	0,75	Неизвестно Unknown	3
Острая токсичность Acute toxicity	1	2	3-й класс опасности Hazard class 3	2
Хроническая токсичность Chronic toxicity	1	2	Токсично для теплокровных животных Toxic to homoithermic animals	4
Специфические и отдалённые эффекты токсичности Specific and long-term effects of toxicity	1	2	Выявлены Revealed	4
Блок 6. Экологическая характеристика (минимальное значение $D_6=0,065$) Block 6. Ecological characteristic (minimum value $D_6=0.065$)				
Массовость производства в мире Mass nature of the production in the world	1	2	Неизвестно Unknown	2
Возможность экспонирования людей Opportunity of exposure to people	1	2	Население в масштабе страны Population on a national scale	4
Данные о накоплении в организмах Data on accumulation in organisms	2	1	Неизвестно Unknown	2
Данные о накоплении в объектах внешней среды Data on accumulation in environmental objects	3	0,75	Неизвестно Unknown	3

Примечание: φ — величина взвешивающей функции; R — оценка выраженности признака.
Note: φ is the value of the weighting function; R is assessment of the trait severity.

при 48-часовой экспозиции *D. magna* — 206,8 мг/дм³ [21]. Согласно результатам ранее проведённых экспериментальных исследований [42], ЛД₅₀ НЧ МоО₃ при однократной пероральной экспозиции самок крыс составила 2000 мг/кг массы тела, что в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 позволило отнести тестируемый наноматериал к 3-му классу опасности. Летальность *E. fetida*, экспонированных НЧ МоО₃, составляет 6,6–73,0% в зависимости от дозы и субстрата обитания червей [28].

Отмечено, что НЧ МоО₃ проявляют специфические и отдалённые эффекты токсичности. Согласно классификации химических канцерогенов Международного агентства по изучению рака, МоО₃ относится к группе 2В — вещества с возможным канцерогенным действием на человека [43]. Принимая во внимание способность НЧ МоО₃ вызывать разрывы цепей ДНК, можно предположить, что изучаемый наноматериал обладает потенциалом генотоксического действия.

По результатам аналитического обобщения данных научной литературы составлена генеральная определительная таблица (табл. 2). При определении значений «частной» опасности для каждого блока таблицы рассчитаны следующие коэффициенты D_k :

Блок 1. $D_1 = (2 \times 2 + 2 \times 2) / (4 \times (2 + 2)) = 0,500$;

Блок 2. $D_2 = (0 \times 2 + 0 \times 1 + 3 \times 2 + 4 \times 0,75 + 2 \times 0,75 + 2 \times 0,5 + 4 \times 0,3125 + 4 \times 1) / (4 \times (2 + 1 + 2 + 0,75 + 0,75 + 0,5 + 0,3125 + 1)) = 0,504$;

Блок 3. $D_3 = (4 \times 2 + 4 \times 0,75 + 4 \times 1) / (4 \times (2 + 0,75 + 1)) = 1,000$;

Блок 4. $D_4 = (4 \times 1 + 0 \times 2 + 4 \times 0,75 + 4 \times 2) / (4 \times (1 + 2 + 0,75 + 2)) = 0,652$;

Блок 5. $D_5 = (4 \times 0,5 + 2 \times 1 + 3 \times 0,75 + 2 \times 2 + 4 \times 2 + 4 \times 2) / (4 \times (0,5 + 1 + 0,75 + 2 + 2 + 2)) = 0,795$;

Блок 6. $D_6 = (2 \times 2 + 4 \times 2 + 2 \times 1 + 3 \times 0,75) / (4 \times (2 + 2 + 1 + 0,75)) = 0,707$.

Значение потенциальной опасности D НЧ МоО₃ составило: $D = \sqrt{0,500^2 + 0,504^2 + 1,000^2 + 0,652^2 + 0,795^2 + 0,707^2} = 1,750$, что укладывается в диапазон 1,111–1,779, оцениваемый как «средняя степень потенциальной опасности».

В ходе обобщения информации о НЧ МоО₃ в научной литературе не найдено данных об устойчивости к агрегации, способности усиливать проницаемость барьеров организма для посторонних токсикантов, объёме мирового производства, накоплении в организмах и объектах окружающей среды изучаемого наноматериала. Несмотря на это, коэффициент неполноты оценки U составил: $U = (0,75 + 0,75 + 2 + 1 + 0,75) / (2 + 2 + 2 + 1 + 2 + 0,75 + 0,75 + 0,5 + 0,3125 + 1 + 2 + 0,75 + 1 + 1 + 2 + 0,75 + 2 + 0,5 + 1 + 0,75 + 2 + 2 + 2 + 2 + 1 + 0,75) = 0,147$, что укладывается в диапазон 0–0,250 и оценивается как «оценка статистически значима».

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведённого исследования физических параметров нанопорошка МоО₃ установлено, что тестируемый материал в основном состоит из сферических частиц размером <100 нм со средним диаметром 58,80 нм, удельной площадью поверхности 3,66 м²/г и объёмом пор 0,0133 см³/г. В сравнении с наноматериалом частицы

в составе микропорошка МоО₃ имеют призматическую форму с диаметром, превышающим значение данного показателя у НЧ в 57,99 раза, удельная площадь поверхности и суммарный объём пор ниже в 1,17 и 1,18 раза соответственно. При сравнении с микропорошком в составе последнего не обнаружено частиц размером <100 нм. Исходя из полученной характеристики физических свойств, можно сделать предположение, что НЧ МоО₃ обладают большей проникающей способностью в сравнении с МЧ химического аналога, в связи с чем, вероятно, оказывают более выраженный негативный эффект на живые системы.

Согласно информации, представленной в аннотируемых источниках научной литературы, НЧ МоО₃ способны проникать через плазматическую мембрану клеток, нарушать функционирование и структуру органоидов, в частности митохондрий. Нарушение функций митохондрий — основной фактор увеличения генерации внутриклеточных АФК, усиливающих продукцию провоспалительных цитокинов и проапоптотических белков [44, 45], результатом чего становится клеточная гибель. Печень является одним из органов-мишеней НЧ МоО₃, на что указывают увеличение концентрации молибдена в данном органе, жировая дистрофия и некроз паренхиматозной ткани, а также изменение биохимических показателей крови, связанных с печенью, при экспозиции крыс исследуемым наноматериалом. На основании вышесказанного можно предположить, что усиление генерации АФК в печени с дальнейшим некрозом ткани вызвано жировой дистрофией гепатоцитов, спровоцированной воздействием НЧ МоО₃. Развитие стеатоза гепатоцитов при воздействии токсикантов обычно связывают с нарушением синтеза апопротеина, вызванного блокадой ферментных систем, что приводит к нарушению переноса липопротеидов через клеточную мембрану. Задерживаясь в цитоплазме, данные белки трансформируются и накапливаются в гепатоцитах в виде триглицеридов, результатом чего является жировая дистрофия [46, 47]. Накопление триглицеридов вызывает разрушение лизосом, приводящее к высвобождению в цитоплазму катепсина В, который способствует развитию митохондриальной дисфункции, что усиливает продукцию внутриклеточных АФК [48]. АФК в свою очередь запускают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и усиливает генерацию провоспалительных цитокинов, что приводит к некрозам клеток. Продукты реакции ПОЛ, некроз и провоспалительные цитокины способны активировать клетки Ито, повышающие продуцирование белков интерстициального матрикса, которые служат основой соединительной ткани, что способствует развитию фиброза и в дальнейшем — цирроза печени [49].

В целом стоит отметить, что в научной литературе описана цитотоксичность НЧ МоО₃ для различных клеточных линий, проявляющаяся в повреждении клеточных компонентов и ультраструктур и нарушении их функций, что приводит к гибели клеток. Негативные эффекты, оказываемые НЧ МоО₃ на клеточно-молекулярном уровне,

вероятно, обуславливают патоморфологические изменения тканей органов экспериментальных животных, экспонированных НЧ MoO_3 , канцерогенные и генотоксические свойства изучаемого наноматериала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения прогнозно-аналитической оценки и ранжирования критериальных признаков опасности установлено, что наночастицы MoO_3 обладают средней степенью потенциальной опасности для здоровья человека. Полученные результаты целесообразно учитывать при решении задач совершенствования методологии гигиенического нормирования наноматериалов в объектах окружающей среды и при разработке мер профилактики для работников и населения, подвергающихся воздействию наночастиц MoO_3 .

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: М.А. Землянова участвовала в постановке

задачи исследования, редактировании содержания статьи, утвердила присланную в редакцию рукопись; Н.В. Зайцева участвовала в постановке задачи исследования и аналитическом обобщении материала; М.С. Степанков участвовал в поиске и аналитическом обобщении материала, подготовил первый вариант статьи; А.М. Игнатова участвовала в поиске и аналитическом обобщении материала, определении физических параметров частиц, в подготовке первого варианта статьи.

Author contributions. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors contributed significantly to concept development, research, and article preparation and have read and approved the final version before its publication). In particular, M.A. Zemlyanova participated in the research problem formulation, edited the content of the article, and approved the manuscript submitted to the editorial office; N.V. Zaitseva participated in the formulation of the research problem and the analytical generalization of the material; M.S. Stepankov participated in the search and analytical generalization of the material and preparation of the initial version of the article; A.M. Ignatova participated in the search and analytical generalization of the material, the determination of physical parameters of the particles, and the preparation of the initial version of the article.

Финансирование исследования. Финансирование исследования осуществлялось за счёт средств федерального бюджета.

Funding source. This study was supported by Russian Federation government.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global nanomaterials market (2021 to 2029) — featuring BASF, Bayer and Chasm Technologies among others // Research and markets. 2021. Режим доступа: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/05/18/2231307/28124/en/Global-Nanomaterials-Market-2021-to-2029-Featuring-BASF-Bayer-and-Chasm-Technologies-Among-Others.html>. Дата обращения: 05.04.2022.
2. 2021 Nanotechnology market — size, share, COVID impact analysis and forecast to 2027 // Research and markets. 2021. Режим доступа: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5308793/2021-nanotechnology-market-size-share-covid>. Дата обращения: 05.04.2022.
3. Shafiq M., Anjum S., Hano C., et al. An overview of the applications of nanomaterials and nanodevices in the food industry // Foods. 2020. Vol. 9, N 2. P. 148. doi: 10.3390/foods9020148
4. Piracha S., Saleem S., Momil, et al. Nanoparticle: role in chemical industries, potential sources and chemical catalysis applications // Scholars International Journal of Chemistry Material Sciences. 2021. Vol. 4, N 4. P. 40–45. doi: 10.36348/sijcms.2021.v04i04.006
5. Borodianskiy K., Zinigrad M. Nanomaterials applications in modern metallurgical processes // Diffusion Foundations. 2016. V. 9. P. 30–41. doi: 10.4028/www.scientific.net/DF.9.30
6. Salata O.V. Applications of nanoparticles in biology and medicine // J Nanobiotechnology. 2004. Vol. 2, N 1. P. 3. doi: 10.1186/1477-3155-2-3
7. Neme K., Nafady A., Uddin S., Tola Y.B. Application of nanotechnology in agriculture, postharvest loss reduction and food processing: food security implication and challenges // Heliyon. 2021. Vol. 7, N 12. P. e08539. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08539
8. Xie G., Bai H., Miao G., et al. The applications of ultra-thin nanofilm for aerospace advanced manufacturing technology // Nanomaterials (Basel). 2021. Vol. 11, N 12. P. 3282. doi: 10.3390/nano11123282
9. Fu L., Liao K., Tang B., et al. Applications of graphene and its derivatives in the upstream oil and gas industry: a systematic review // Nanomaterials (Basel). 2020. Vol. 10, N 6. P. 1013. doi: 10.3390/nano10061013
10. Shafique M., Luo X. Nanotechnology in transportation vehicles: an overview of its applications, environmental, health and safety concerns // Materials (Basel). 2019. Vol. 12, N 15. P. 2493. doi: 10.3390/ma12152493
11. Sonwani S., Madaan S., Arora J., et al. Inhalation exposure to atmospheric nanoparticles and its associated impacts on human health: a review // Front Sustain Cities. 2021. Vol. 3. P. 1–20. doi: 10.32493389/frsc.2021.690444
12. Bundshuh M., Filser J., Lüderwald S., et al. Nanoparticles in the environment: where do we come from, where do we go to? // Environ Sci Eur. 2018. Vol. 30, N 1. P. 6. doi: 10.1186/s12302-018-0132-6

13. Dror I., Yaron B., Berkowitz B. Abiotic soil changes induced by engineered nanomaterials: a critical review // *J Contam Hydrol*. 2015. Vol. 181. P. 3–16. doi: 10.1016/j.jconhyd.2015.04.004
14. Hewitt R.E., Chappel H.F., Powell J.J. Small and dangerous? Potential toxicity mechanisms of common exposure particles and nanoparticles // *Curr Opin Toxicol*. 2020. Vol. 19. P. 93–98. doi: 10.1016/j.cotox.2020.01.006
15. Sukhanova A., Bozrova S., Sokolov P., et al. Dependence of nanoparticle toxicity on their physical and chemical properties // *Nanoscale Res Lett*. 2018. Vol. 13, N 1. P. 44. doi: 10.1186/s11671-018-2457-x
16. Yah C.S., Simate G.S., Iyuke S.E. Nanoparticles toxicity and their routes of exposures // *Pak J Pharm Sci*. 2012. Vol. 25, N 2. P. 477–491.
17. Molybdenum trioxide nanopowder market: global industry analysis, size, share, growth, trends, and forecasts 2020–2030 // *Transparency Market Research*. Доступ по ссылке: <https://www.transparencymarketresearch.com/molybdenum-trioxide-nanopowder-market.html>. Дата обращения: 05.04.2022.
18. Паренaго О.П., Бакунин В.Н., Кузьмина Г.Н., и др. Наночастицы сульфидов молибдена — новый класс добавок к углеводородным смазочным материалам // *Доклады Академии наук. Химия, науки о материалах*. 2002. Т. 383, № 1. P. 84–86.
19. Sobańska Z., Zapór L., Szparaga M., Stepnik M. Biological effects of molybdenum compounds in nanosized forms under in vitro and in vivo conditions // *Int J Occup Med Environ Health*. 2020. Vol. 33, N 1. P. 1–19. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01411
20. Lee S.H., Kim Y.H., Deshpande R., et al. Reversible lithium-ion insertion in molybdenum oxide nanoparticles // *Advanced Materials*. 2008. V. 20, N 19. P. 3627–3632. doi: 10.1002/adma.200800999
21. <https://www.sigmaaldrich.com/> [Internet]. Molybdenum (VI) oxide. Sigma-Aldrich. Доступ по ссылке: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/product/aldrich/775703>.
22. Peña-Bahamonde J., Wu C., Fanourakis S.K., et al. Oxidation state of Mo affects dissolution and visible-light photocatalytic activity of MoO₃ nanostructures // *Journal of Catalysis*. 2020. Vol. 381. P. 508–519. doi: 10.1016/j.jcat.2019.11.035
23. Kolawole F.O., Ramirez M.A., Kolawole S.K., et al. Deposition and characterization of molybdenum oxide (MoO₃) nanoparticles incorporated diamond-like carbon coating using pulsed-DC PECVD // *Materials Letters*. 2020. Vol. 278. P. 128420. doi: 10.1016/j.matlet.2020.128420
24. Kouchesfehiani H.M., Mohamadi M.M., Sohrabi D. The effect of the molybdenum trioxide (MoO₃) nanoparticles on histological changes of testis and spermatogenesis process in adult male Wistar rats // *J Arak Uni Med Sci*. 2015. Vol. 17, N 12. P. 64–74.
25. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V–VII групп / под ред. В.А. Филова. Ленинград : Химия, 1989. 593 с.
26. Сизова Е.А., Мирошников С.А., Калашников В.В. Цитоморфологические и биохимические показатели крыс линии Wistar под влиянием молибденсодержащих наночастиц // *Сельскохозяйственная биология*. 2016. Т. 51, № 6. С. 929–936. doi: 10.15389/agrobiol.2016.6.929rus
27. Kapp Jr.R.W. Molybdenum. In: Wexler P., editor. *Encyclopedia of toxicology*. 3rd edition. Elsevier Inc., 2014. P. 383–388.
28. Lebedev S., Yausheva E., Galaktionova L., Sizova E. Impact of molybdenum nanoparticles on survival, activity of enzymes, and chemical elements in Eisenia fetida using test on artificial substrata // *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016. Vol. 23, N 18. P. 18099–18110. doi: 10.1007/s11356-016-6916-6
29. Messer R.L., Lucas L.C. Localization of metallic ions with gingival fibroblast subcellular fractions // *J Biomed Mater Res*. 2002. Vol. 59, N 3. P. 466–472. doi: 10.1002/jbm.1262
30. Indrakumar J., Korrapati P.S. Steering efficacy of nano molybdenum towards cancer: mechanism of action // *Biol Trace Elem Res*. 2020. Vol. 194, N 1. P. 121–134. doi: 10.1007/s12011-019-01742-2
31. Božinović K., Nestić D., Centra U.G., et al. In-vitro toxicity of molybdenum trioxide nanoparticles on human keratinocytes // *Toxicology*. 2020. Vol. 444. P. 152564. doi: 10.1016/j.tox.2020.152564
32. Anh Tran T., Krishnamoorthy K., Song Y.W., et al. Toxicity of nano molybdenum trioxide toward invasive breast cancer cells // *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014. Vol. 6, N 4. P. 2980–2986. doi: 10.1021/am405586d
33. Braydich-Stolle L., Hussain S., Schlager J.J., Hofmann M.C. In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells // *Toxicol Sci*. 2005. Vol. 88, N 2. P. 412–419. doi: 10.1093/toxsci/kfi256
34. Fakhri A., Nejad P.A. Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic effect of Molybdenum trioxide nanoparticles and application of this for degradation of ketamine under different light illumination // *J Photochem Photobiol B*. 2016. Vol. 159. P. 211–217. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.04.002
35. Hussain S.M., Hess K.L., Gearhart J.M., et al. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells // *Toxicol In Vitro*. 2005. Vol. 19, N 7. P. 975–983. doi: 10.1016/j.tiv.2005.06.034
36. Masjedi-Arani M., Amiri M., Amiri O., et al. Glioma cells eradication by photoexcitation of bioengineered molybdenum trioxide nanoparticles synthesized by wet chemical and microwave route: dose dependent photosensitizer bioactivity // *Int J Pharm*. 2020. Vol. 591. P. 120021. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120021
37. Bao T., Yin W., Zheng X., et al. One-pot synthesis of PEGylated plasmonic MoO(3-x) hollow nanospheres for photoacoustic imaging guided chemo-photothermal combinational therapy of cancer // *Biomaterials*. 2016. Vol. 76. P. 11–24. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.048
38. Fazelipour S., Assadi F., Tootian Z., et al. Effect of molybdenum trioxide nanoparticles on histological changes of uterus and biochemical parameters of blood serum in rat // *Comp Clin Pathol*. 2020. Vol. 29. P. 991–999. doi: 10.1007/s00580-020-03137-5
39. Asadi F., Fazelipour S., Abbasi R.H., et al. Assessment of ovarian follicles and serum reproductive hormones in molybdenum trioxide nanoparticles treated rats // *Int J Morphol*. 2017. Vol. 35, N 4. P. 1473–1481.
40. Степанков М.С. Исследование и оценка показателей крови крыс при многократной пероральной экспозиции наночастицами оксида молибдена (VI) // *Материалы Всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых учёных и специалистов Роспотребнадзора «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения»*, Октябрь 11–15, 2021; Пермь. С. 218–223.

41. Baumerte A., Sakale G., Zavickis J., et al. Comparison of effects on crustaceans: carbon nanoparticles and molybdenum compounds nanowires // *J Phys: Conf Ser.* 2013. Vol. 429. P. 012041.
42. Степанков М.С. Изучение острой токсичности и кумулятивных свойств наночастиц оксида молибдена (VI) при пероральном воздействии // *Материалы Всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых учёных и специалистов Роспотребнадзора «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения».* Октябрь 11–15, 2021; Пермь. С. 215–218.
43. <https://monographs.iarc.who.int/> [Internet]. List of classifications. International agency for research on cancer [дата обращения: 15.09.2021]. Доступ по ссылке: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>.
44. Zuo Y., Xiang B., Yang J. et al. Oxidative modification of caspase-9 facilitates its activation via disulfide-mediated interaction with Apaf-1 // *Cell Res.* 2009. Vol. 19, N 4. P. 449–457. doi: 10.1038/cr.2009.19
45. Li D., Ueta E., Kimura T., et al. Reactive oxygen species (ROS) control the expression of Bcl-2 family proteins by regulating their phosphorylation and ubiquitination // *Cancer Sci.* 2004. Vol. 95, N 8. P. 644–650. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03323.x
46. Малова И.Ю. *Общее учение о дистрофиях: учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов, ординаторов и врачей.* Майкоп, 2014. 108 с. Майкоп: МГТУ, 2014. 60 с.
47. Hautekeete M.L., Degott C., Benhamou J.P. Microvesicular steatosis of the liver // *Acta Clin Belg.* 1990. Vol. 45, N 5. P. 311–326. doi: 10.1080/17843286.1990.11718105
48. Li Z.Z., Berk M., McIntyre T.M., et al. The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid – induced hepatic lipotoxicity // *Hepatology.* 2008. Vol. 47, N 5. P. 1495–1503. doi: 10.1002/hep.22183
49. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Григорьева В.П. *Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение // Качество жизни. Медицина.* 2004. Т. 2, № 5. С. 53–59.

REFERENCES

1. Global nanomaterials market (2021 to 2029) — featuring BASF, Bayer and Chasm Technologies among others. *Research an Markets.* 2021. Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/05/18/2231307/28124/en/Global-Nanomaterials-Market-2021-to-2029-Featuring-BASF-Bayer-and-Chasm-Technologies-Among-Others.html>.
2. 2021 Nanotechnology market — size, share, COVID impact analysis and forecast to 2027. *Research and Markets.* 2021. Available from: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5308793/2021-nanotechnology-market-size-share-covid>.
3. Shafiq M, Anjum S, Hano C, et al. An overview of the applications of nanomaterials and nanodevices in the food industry. *Foods.* 2020;9(2):148. doi: 10.3390/foods9020148
4. Piracha S, Saleem S, Momil, et al. Nanoparticle: role in chemical industries, potential sources and chemical catalysis applications. *Scholars International Journal of Chemistry Material Sciences.* 2021;4(4):40–45. doi: 10.36348/sijcms.2021.v04i04.006
5. Borodianskiy K, Zinigrad M. Nanomaterials applications in modern metallurgical processes. *Diffusion Foundations.* 2016;9:30–41. doi: 10.4028/www.scientific.net/DF.9.30
6. Salata OV. Applications of nanoparticles in biology and medicine. *J Nanobiotechnology.* 2004;2(1):3. doi: 10.1186/1477-3155-2-3
7. Neme K, Nafady A, Uddin S, Tola YB. Application of nanotechnology in agriculture, postharvest loss reduction and food processing: food security implication and challenges. *Heliyon.* 2021;7(12):e08539. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08539
8. Xie G, Bai H, Miao G, et al. The applications of ultra-thin nanofilm for aerospace advanced manufacturing technology. *Nanomaterials (Basel).* 2021;11(12):3282. doi: 10.3390/nano11123282
9. Fu L, Liao K, Tang B, et al. Applications of graphene and its derivatives in the upstream oil and gas industry: a systematic review. *Nanomaterials (Basel).* 2020;10(6):1013. doi: 10.3390/nano10061013
10. Shafique M, Luo X. Nanotechnology in transportation vehicles: an overview of its applications, environmental, health and safety concerns. *Materials (Basel).* 2019;12(15):2493. doi: 10.3390/ma12152493
11. Sonwani S, Madaan S, Arora J, et al. Inhalation exposure to atmospheric nanoparticles and its associated impacts on human health: a review. *Front Sustain Cities.* 2021;3:1–20. doi: 10.32493389/frsc.2021.690444
12. Bundshuh M, Filser J, Lüderwald S, et al. Nanoparticles in the environment: where do we come from, where do we go to? *Environ Sci Eur.* 2018;30(1):6. doi: 10.1186/s12302-018-0132-6
13. Dror I, Yaron B, Berkowitz B. Abiotic soil changes induced by engineered nanomaterials: a critical review. *J Contam Hydrol.* 2015;181:3–16. doi: 10.1016/j.jconhyd.2015.04.004
14. Hewitt RE, Chappel HF, Powell JJ. Small and dangerous? Potential toxicity mechanisms of common exposure particles and nanoparticles. *Curr Opin Toxicol.* 2020;19:93–98. doi: 10.1016/j.cotox.2020.01.006
15. Sukhanova A, Bozrova S, Sokolov P, et al. Dependence of nanoparticle toxicity on their physical and chemical properties. *Nanoscale Res Lett.* 2018;(13)1:44. doi: 10.1186/s11671-018-2457-x
16. Yah CS, Simate GS, Iyuke SE. Nanoparticles toxicity and their routes of exposures. *Pak J Pharm Sci.* 2012;25(2):477–491.
17. Molybdenum trioxide nanopowder market: global industry analysis, size, share, growth, trends, and forecasts 2020–2030. *Transparency Market Research.* Available from: <https://www.transparencymarketresearch.com/molybdenum-trioxide-nanopowder-market.html>.
18. Parenago OP, Bakunin VN, Kuz'mina GN, et al. Molybdenum sulfide nanoparticles as new-type additives to hydrocarbon lubricants. *Doklady Chemistry.* 2002;383(1-3):86–88. (In Russ).
19. Sobańska Z, Zapór L, Szparaga M, Stepnik M. Biological effects of molybdenum compounds in nanosized forms under in vitro and in vivo conditions. *Int J Occup Med Environ Health.* 2020;33(1):1–19. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01411
20. Lee SH, Kim YH, Deshpande R, et al. Reversible lithium-ion insertion in molybdenum oxide nanoparticles. *Advanced materials.* 2008;20(19):3627–3632. doi: 10.1002/adma.200800999
21. <https://www.sigmaaldrich.com/> [Internet]. *Molybdenum (VI) oxide.* Sigma-Aldrich. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/product/aldrich/775703>.

22. Peña-Bahamonde J, Wu C, Fanourakis SK, et al. Oxidation state of Mo affects dissolution and visible-light photocatalytic activity of MoO₃ nanostructures. *Journal of Catalysis*. 2020;381:508–519. doi: 10.1016/j.jcat.2019.11.035
23. Kolawole FO, Ramirez MA, Kolawole SK, et al. Deposition and characterization of molybdenum oxide (MoO₃) nanoparticles incorporated diamond-like carbon coating using pulsed-DC PECVD. *Materials Letters*. 2020;278:128420. doi: 10.1016/j.matlet.2020.128420
24. Kouchesfehiani HM, Mohamadi MM, Sohrabi D. The effect of the molybdenum trioxide (MoO₃) nanoparticles on histological changes of testis and spermatogenesis process in adult male Wistar rats. *J Arak Uni Med Sci*. 2015;17(12):64–74.
25. Filov VA, editor. *Vrednye himicheskie veshhestva. Neorganicheskie soedineniya jelementov V–VII grupp*. Leningrad: Himija; 1989. 593 p. (In Russ).
26. Sizova EA, Miroshnikov SA, Kalashnikov VV. Morphological and biochemical parameters in Wistar rats influenced by molybdenum and its oxide nanoparticles. *Sel'skokhozyajstvennaya biologija [Agricultural Biology]*. 2016;51(6):929–936. (In Russ). doi: 10.15389/agrobiol.2016.6.929rus
27. Kapp Jr RW. Molybdenum. In: Wexler P, editor. *Encyclopedia of Toxicology*. 3rd edition. Elsevier Inc.; 2014. P. 383–388.
28. Lebedev S, Yausheva E, Galaktionova L, Sizova E. Impact of molybdenum nanoparticles on survival, activity of enzymes, and chemical elements in Eisenia fetida using test on artificial substrate. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;23(18):18099–18110. doi: 10.1007/s11356-016-6916-6
29. Messer RL, Lucas LC. Localization of metallic ions with gingival fibroblast subcellular fractions. *J Biomed Mater Res*. 2002;59(3):466–472. doi: 10.1002/jbm.1262
30. Indrakumar J, Korrapati PS. Steering efficacy of nano molybdenum towards cancer: mechanism of action. *Biol Trace Elem Res*. 2020;194(1):121–134. doi: 10.1007/s12011-019-01742-2
31. Božinović K, Nestić D, Centa UG, et al. In-vitro toxicity of molybdenum trioxide nanoparticles on human keratinocytes. *Toxicology*. 2020;444:152564. doi: 10.1016/j.tox.2020.152564
32. Anh Tran T, Krishnamoorthy K, Song YW, et al. Toxicity of nano molybdenum trioxide toward invasive breast cancer cells. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014;6(4):2980–2986. doi: 10.1021/am405586d
33. Braydich-Stolle L, Hussain S, Schlager JJ, Hofmann MC. In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicol Sci*. 2005;88(2):412–419. doi: 10.1093/toxsci/kfi256
34. Fakhri A, Nejad PA. Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic effect of Molybdenum trioxide nanoparticles and application of this for degradation of ketamine under different light illumination. *J Photochem Photobiol B*. 2016;159:211–217. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.04.002
35. Hussain SM, Hess KL, Gearhart JM, et al. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. *Toxicol In Vitro*. 2005;19(7):975–983. doi: 10.1016/j.tiv.2005.06.034
36. Masjedi-Arani M, Amiri M, Amiri O, et al. Glioma cells eradication by photoexcitation of bioengineered molybdenum trioxide nanoparticles synthesized by wet chemical and microwave route: dose dependent photosensitizer bioactivity. *Int J Pharm*. 2020;591:120021. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120021
37. Bao T, Yin W, Zheng X, et al. One-pot synthesis of PEGylated plasmonic MoO(3-x) hollow nanospheres for photoacoustic imaging guided chemo-photothermal combinational therapy of cancer. *Biomaterials*. 2016;76:11–24. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.048
38. Fazelipour S, Assadi F, Tootian Z, et al. Effect of molybdenum trioxide nanoparticles on histological changes of uterus and biochemical parameters of blood serum in rat. *Comp Clin Pathol*. 2020;29:991–999. doi: 10.1007/s00580-020-03137-5
39. Asadi F, Fazelipour S, Abbasi RH, et al. Assessment of ovarian follicles and serum reproductive hormones in molybdenum trioxide nanoparticles treated rats. *Int J Morphol*. 2017;35(4):1473–1481.
40. Stepankov MS. Issledovanie i ocenka pokazatelej krovi kryz pri mnogokratnoj peroral'noj jekspozicii nanochasticami oksida molibdena (VI). In: *Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy internet-konferencii molodyh uchjonyh i specialistov Rospotrebnadzora «Fundamental'nye i prikladnye aspekty analiza riska zdorov'ju naselenija»*, 2021 Okt 11–15; Perm. P. 218–223. (In Russ).
41. Baumerte A, Sakale G, Zavickis J, et al. Comparison of effects on crustaceans: carbon nanoparticles and molybdenum compounds nanowires. *J Phys: Conf Ser*. 2013;429:012041.
42. Stepankov MS. Izuchenie ostroj toksichnosti i kumuljativnyh svojstv nanochastic oksida molibdena (VI) pri peroral'nom vozdejstvii. In: *Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy internet-konferencii molodyh uchjonyh i specialistov Rospotrebnadzora «Fundamental'nye i prikladnye aspekty analiza riska zdorov'ju naselenija»*. 2021 Okt 11–15; Perm. P. 215–218. (In Russ).
43. <https://monographs.iarc.who.int/> [Internet]. *List of classifications*. International agency for research on cancer [updated 2021 Sep 15]. Available from: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>.
44. Zuo Y, Xiang B, Yang J, et al. Oxidative modification of caspase-9 facilitates its activation via disulfide-mediated interaction with Apaf-1. *Cell Res*. 2009;19(4):449–457. doi: 10.1038/cr.2009.19
45. Li D, Ueta E, Kimura T, et al. Reactive oxygen species (ROS) control the expression of Bcl-2 family proteins by regulating their phosphorylation and ubiquitination. *Cancer Sci*. 2004;95(8):644–650. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03323.x
46. Malova IJu. *Obshee uchenie o distrofijah : uchebno-metodicheskoje posobie dlja studentov medicinskih vuzov, ordinatorov i vrachej*. Majkop: MGTU; 2014. 60 p. (In Russ).
47. Hautekeete ML, Degott C, Benhamou JP. Microvesicular steatosis of the liver. *Acta Clin Belg*. 1990;45(5):311–326. doi: 10.1080/17843286.1990.11718105
48. Li Z, Berk M, McIntyre TM, et al. The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity. *Hepatology*. 2008;47(5):1495–1503. doi: 10.1002/hep.22183
49. Jakovenko JeP, Agafonova NA, Grigor'eva VP. Metabolicheskie zabolevanija pecheni: nealkogol'nyj steatoz i steatogepatit. Diagnostika i lechenie. *Kachestvo zhizni. Medicina*. 2004;2(5):53–59. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Марина Александровна Землянова**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 614045, Пермь, ул. Монастырская, 82;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>;
eLibrary SPIN: 4308-0295;
e-mail: zem@fcrisk.ru

Нина Владимировна Зайцева, д.м.н., профессор,
академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>;
eLibrary SPIN: 7036-3511; e-mail: znv@fcrisk.ru

Марк Сергеевич Степанков, младший научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>;
eLibrary SPIN: 4404-5953;
e-mail: stepankov@fcrisk.ru

Анна Михайловна Игнатова, д.т.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9075-3257>;
eLibrary SPIN: 7690-7783;
e-mail: iampstu@gmail.com

AUTHORS INFO

***Marina A. Zemlyanova**, Dr. Sci. (Med.), professor;
address: 82 Monastyrskaya street, 614045, Perm, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>;
eLibrary SPIN: 4308-0295;
e-mail: zem@fcrisk.ru

Nina V. Zaitseva, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>;
eLibrary SPIN: 7036-3511;
e-mail: znv@fcrisk.ru

Mark S. Stepankov, junior research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>;
eLibrary SPIN: 4404-5953;
e-mail: stepankov@fcrisk.ru

Anna M. Ignatova, Dr. Sci. (Tech.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9075-3257>;
eLibrary SPIN: 7690-7783;
e-mail: iampstu@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco89724>

Связь частоты социально значимых заболеваний с санитарно-экологическими параметрами окружающей среды в муниципальных образованиях Республики Марий Эл

П.А. Коротков¹, А.Б. Трубянов², А.И. Гисмиева³, А.А. Авдеева¹, Е.В. Загайнова¹¹ Поволжский государственный технологический университет, Йошкар-Ола, Российская Федерация;² Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Российская Федерация;³ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. В Республике Марий Эл при формально благоприятной экологической ситуации наблюдается превышение показателей заболеваемости, зависящих от неблагоприятных факторов среды обитания. Это обуславливает необходимость проведения уточняющего количественного исследования с использованием современных статистических методов.

Цель. Используя панельные данные, выявить и предметно обосновать статистические связи показателей заболеваемости населения муниципальных образований Республики Марий Эл с экологическими параметрами окружающей среды (физико-химическими и биоиндикационными показателями).

Материал и методы. Использовались панельные данные о заболеваемости населения, в том числе детей, подростков и взрослых, и загрязнении окружающей среды 15 муниципальных образований Республики Марий Эл за 2009–2019 гг., а также полученные на основе материалов полевого исследования пространственные данные флуктуирующей асимметрии за 2019 г., интегрально отражающие качество окружающей среды. Методы статистического анализа: для динамических панельных данных — концепция коинтеграции и модель с механизмом корректировки равновесия; для пространственных данных — непараметрический корреляционный анализ. Инструментарий — статистические пакеты EViews 11 и Stata 16 IC.

Результаты. Установлено, что в долгосрочном периоде увеличение загрязнения питьевой воды из распределительной сети и атмосферного воздуха оказывает статистически значимое влияние ($\chi^2=79,79$; $p < 0,001$) на рост показателя врождённых аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений детей 0–14 лет. Корректировка данного показателя при отклонении от равновесной траектории происходит примерно за 2 года, поэтому требуется разработка мероприятий по планомерному обеспечению населения доброкачественной питьевой водой и сокращению выбросов загрязняющих веществ в атмосферу. Выявлены устойчивые положительные корреляционные связи среднелетней заболеваемости злокачественными новообразованиями как всего населения, так и взрослого населения в возрасте от 18 лет и старше с качеством окружающей среды — показателями флуктуирующей асимметрии в импактной зоне.

Заключение. Построена модель панельной регрессии, объясняющая изменение во времени внутри одного муниципального образования показателя врождённых аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений детей 0–14 лет при изменении величины загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды. Заболеваемость злокачественными новообразованиями связана с комплексом разнообразных стрессирующих факторов (от антропогенного воздействия до климатических изменений).

Ключевые слова: заболеваемость; загрязнение окружающей среды; качество окружающей среды; флуктуирующая асимметрия; панельные данные.

Как цитировать:

Коротков П.А., Трубянов А.Б., Гисмиева А.И., Авдеева А.А., Загайнова Е.В. Связь частоты социально значимых заболеваний с санитарно-экологическими параметрами окружающей среды в муниципальных образованиях Республики Марий Эл // Экология человека. 2022. Т. 29, № 8. С. 577–585. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco89724>

Рукопись получена: 06.12.2021

Рукопись одобрена: 10.08.2022

Опубликована online: 13.09.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco89724>

Relationship between the incidence of socially significant diseases and sanitary and ecological parameters of the environment throughout municipal entities in the Mari El Republic

Petr A. Korotkov¹, Aleksey B. Trubyanov², Alina I. Gismieva³,
Anastasija A. Avdeeva¹, Elena V. Zagyanova¹

¹ Volga State University of Technology, Yoshkar-Ola, Russian Federation;

² Mari State University, Yoshkar-Ola, Russian Federation;

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: There is a formal contradiction in the Republic of Mari El between the “favorable ecological situation in localities of the Republic and the above-limit morbidity rates caused by the negative impact of habitat factors.” As such, there is a need to conduct a specified quantitative examination using modern econometric approaches.

AIM: By using panel data, to identify and substantiate statistical relations between the morbidity rate of the population in municipal entities of the Mari El Republic and ecological parameters of the environment (physical and chemical and bioindication indicators).

MATERIAL AND METHODS: This study used the panel data on morbidity rates of the population, including children, adolescents, and adults, and environmental pollution across 15 municipal entities within the Mari El Republic from 2009–2019, as well as spatial data on fluctuating asymmetry for 2019 that were based on a field study and integrally reflect the environmental quality. Statistical analysis for dynamic panel data involved cointegration and modeling with a mechanism of balance adjustment, whereas that for spatial data involved nonparametric correlation analysis. All statistical analyses were conducted using the statistics packages EViews 11 and Stata 16 IC.

RESULTS: It was established that over the long term the increasing pollution level of drinking water from the distribution network and the atmosphere has a statistically significant effect ($\chi^2=79.79$; $p < 0.001$) on the increase in figures of congenital abnormalities (malformation), deformations and chromosome breakages in children aged 0 to 14 years. Adjustment of the indicator of congenital abnormalities (malformation), deformations and chromosome breakages in children aged 0 to 14 years with a deviation from the equilibrium trajectory occurs in about 2 years. It is required to develop measures to systematically provide the population with good-quality drinking water and reduce emissions of pollutants into the atmosphere. Stable positive correlations of long-term average annual morbidity rate of the whole population and the adult population aged 18 and older being ill with malignant tumors are associated with the change in environmental quality (indicators of the fluctuating asymmetry in the impact zone).

CONCLUSION: A panel regression model was designed that explains the change in time of the indicator of congenital abnormalities (malformation), deformations and chromosome breakages in children aged 0 to 14 years within one municipal entity with the increasing pollution level of the atmosphere and drinking water. Being ill with malignant tumors is related to a complex of various stress factors (varying between the human impact and climate change).

Keywords: morbidity; environmental pollution; environmental quality; fluctuating asymmetry; panel data.

To cite this article:

Korotkov PA, Trubyanov AB, Gismieva AI, Avdeeva AA, Zagyanova EV. Relationship between the incidence of socially significant diseases and sanitary and ecological parameters of the environment throughout municipal entities in the Mari El Republic. *Ekologiya cheloveka (Human ecology)*. 2022;29(8): 577–585. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco89724>

Received: 06.12.2021

Accepted: 10.08.2022

Published online: 13.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Установление взаимосвязей между состоянием окружающей среды и здоровьем (заболеваемостью) населения — традиционная задача социально-гигиенического мониторинга [1].

Экологическое состояние окружающей среды принято оценивать по экологическим параметрам, представляющим как биоиндикационные показатели (например, флуктуирующая асимметрия (ФА) листьев) [2], так и конкретные физико-химические величины, характеризующие состояние объектов окружающей среды (загрязнение атмосферного воздуха, воды, почвы, климатические условия, характер рельефа и др.) [3].

Наибольшее распространение получили комплексные и частные исследования связей: «загрязнение окружающей среды — здоровье населения», «загрязнение атмосферного воздуха (воды, почв и др.) — здоровье населения» [4]. Основная проблема — множественность взаимосвязанных факторов здоровья человека, изменяющихся во времени [5]. Использование комплексных (агрегированных) показателей загрязнения окружающей среды [6] не гарантирует, что учтены все факторы. В этих условиях дополнительную информацию могут предоставить биоиндикационные показатели — естественные интегральные индикаторы экологического состояния территорий [3].

Для учёта особенностей данных — пространственно-временных аспектов [5], динамических характеристик временных рядов [1, 7] — при анализе причинности статистических связей необходимы более современные статистические методы, например панельные данные [8, 9]. Они позволяют учесть влияние скрытых факторов (например, природно-климатических условий), значения которых постоянны во времени, но различны для разных объектов выборки [10].

Несмотря на благоприятную экологическую ситуацию, фиксируемую Роспотребнадзором, в Республике Марий Эл наблюдается превышение показателей заболеваемости, зависящих от неблагоприятных факторов среды обитания [7]. Это противоречие обуславливает необходимость проведения уточняющего количественного исследования.

Цель работы. Используя панельные данные, выявить и предметно обосновать статистические связи показателей заболеваемости населения муниципальных образований Республики Марий Эл с экологическими параметрами окружающей среды (физико-химическими и биоиндикационными показателями).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Источники исходных данных по «приоритетным заболеваниям, обусловленным неблагоприятным воздействием факторов среды обитания» [11], и загрязнению компонентов окружающей среды для 3 городских округов и 14 муниципальных районов Республики Марий Эл

за период с 2009 по 2019 гг. — Управление Роспотребнадзора по Республике Марий Эл [11], Министерство здравоохранения Республики Марий Эл, Маристат [12]. Из-за особенностей медицинской статистики г. Волжск объединен с Волжским районом, а г. Козьмодемьянск — с Горномарийским районом. Источник данных о качестве окружающей среды — рассчитанные авторами по данным полевого исследования за 2019 г. [13] показатели ФА листьев берёзы повислой Z , G , CVR [14].

Заболеваемость на 100 тыс. соответствующего населения с диагнозом, установленным впервые в жизни (зависимые переменные $Y_{i,t}$, где i — индекс муниципального образования, t — год), представлена ниже.

1. Всё население:

- $Y_{1i,t}$ — злокачественными новообразованиями;

2. Дети (0–14 лет):

- $Y_{2i,t}$ — общая заболеваемость;
- $Y_{3i,t}$ — показатель врождённых аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений;
- $Y_{4i,t}$ — инсулинзависимым сахарным диабетом;
- $Y_{5i,t}$ — гастритом и дуоденитом;
- $Y_{6i,t}$ — злокачественными новообразованиями;

3. Подростки 15–17 лет:

- $Y_{7i,t}$ — язвой желудка и двенадцатиперстной кишки;
- $Y_{8i,t}$ — мочекаменной болезнью;
- $Y_{9i,t}$ — бронхитом хроническим и неутончённым, эмфиземой;
- $Y_{10i,t}$ — болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ;
- $Y_{11i,t}$ — злокачественными новообразованиями;

4. Взрослые (18 лет и старше):

- $Y_{12i,t}$ — болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением;
- $Y_{13i,t}$ — бронхитом хроническим и неутончённым, эмфиземой;
- $Y_{14i,t}$ — гастритом и дуоденитом;
- $Y_{15i,t}$ — мочекаменной болезнью;
- $Y_{16i,t}$ — злокачественными новообразованиями.

Загрязнение объектов окружающей среды (независимые — объясняющие — переменные $X_{i,t}$, где i — индекс муниципального образования, t — год):

- $X_{1i,t}$ — удельный вес нестандартных проб воды из поверхностных водоёмов по микробиологическим показателям, %;
- $X_{2i,t}$ — удельный вес нестандартных проб воды из поверхностных водоёмов по санитарно-химическим показателям, %;
- $X_{3i,t}$ — удельный вес проб питьевой воды из распределительной сети, не соответствующих гигиеническим требованиям по санитарно-химическим показателям, %;
- $X_{4i,t}$ — удельный вес проб питьевой воды из распределительной сети, не соответствующих гигиеническим требованиям по микробиологическим показателям, %;

- $X_{5,t}$ — удельный вес проб воды из нецентрализованных источников водоснабжения, не отвечающих гигиеническим требованиям по микробиологическим показателям, %;
- $X_{6,t}$ — удельные выбросы в атмосферу загрязняющих веществ, отходящих от стационарных источников загрязнения, т/км². Использование такого показателя согласуется с [15];
- Z_1, G_1, CVR_1 — показатели ФА листьев берёзы повислой (импакт) в 2019 г. (импакт — близость к источникам загрязнений, т.е. к предприятиям или автомобильным дорогам (федеральным, региональным));
- Z_2, G_2, CVR_2 — показатели ФА листьев берёзы повислой (буфер) в 2019 г.;
- Z_3, G_3, CVR_3 — показатели ФА листьев берёзы повислой (фон) в 2019 г.

Количественную оценку ФА используют в прикладной экологии как показатель качества (здоровья) среды: «при средовом или генетическом стрессе величина асимметрии различных, даже не скоррелированных между собой признаков показывает согласованные изменения» [16]. В качестве мер количественной оценки используют 3 разных подхода.

Первый подход:

показатель Z — классический показатель ФА, основанный на нормированном значении модуля разности признаков на левой и правой половине листа [17]:

$$Z = \frac{1}{n} \frac{1}{m} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \frac{|L_{i,j} - R_{i,j}|}{L_{i,j} + R_{i,j}},$$

где n — число объектов, m — число признаков, $L_{i,j}$ — значение j -го признака i -го объекта (листа берёзы повислой) слева, $R_{i,j}$ — значение j -го признака i -го объекта (листа берёзы повислой) справа.

Второй подход:

G — показатель, заимствованный из кристаллографии (оценка псевдосимметрии кристалла), основанной на свёртке функций [18]:

$$G = 1 - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{2 \sum_{j=1}^m L_{i,j} \cdot R_{i,j}}{\sum_{j=1}^m (L_{i,j}^2 + R_{i,j}^2)},$$

где n — число объектов, m — число признаков, $L_{i,j}$ — значение j -го признака i -го объекта (листа берёзы повислой) слева, $R_{i,j}$ — значение j -го признака i -го объекта (листа берёзы повислой) справа.

Третий подход:

CVR — показатель, основанный на вероятностной модели изменчивости и взаимосвязи признаков [14]:

$$CVR = CV \cdot (1 - \rho^2),$$

где CV — коэффициент вариации признака, ρ — коэффициент корреляции между левой и правой сторонами листовой пластинки.

Методология исследования основана на подходах к корреляционно-регрессионному анализу панельных данных [7]. Имеются следующие уточнения методологии.

Из-за коротких временных рядов (11 наблюдений) они не протестированы на единичный корень и стационарность с помощью формальных критериев [19]. При этом визуальный анализ свидетельствует о нестационарности временных рядов.

При параметрическом корреляционном анализе связей заболеваемости с загрязнением окружающей среды использованы первые разности временных рядов для устранения нестационарности.

В исходную спецификацию моделей панельной регрессии включены уровни независимых переменных, имеющие в первых разностях статистически значимые корреляции с зависимой переменной, и (или) исходя из этиологии и патогенеза заболеваний. Для оценки регрессии применён панельный метод наименьших квадратов [20].

Наличие коинтеграции между переменными [21] предполагает, что остатки панельной регрессии являются стационарными, а их лагированная величина (лаг составляет 1) является механизмом корректировки равновесия при отклонении зависимой переменной от равновесной траектории. Остатки панельной регрессии протестированы на стационарность визуально.

Анализ причинности (направленности связей между изучаемыми переменными) осуществлён с помощью теста Грейнджера [9, 22].

Из-за короткой выборки пространственных данных при корреляционном анализе связей показателей ФА берёзы повислой с показателями загрязнения окружающей среды и заболеваемости населения применены ранговые коэффициенты корреляции Спирмена (r_s). При этом использованы среднееголетние значения показателей загрязнения окружающей среды $X_{i,2009-2019}$ и заболеваемости населения $Y_{i,2009-2019}$, поскольку показатели ФА берёзы повислой в отсутствие экстремальных антропогенных воздействий отражают скорее накопленные, а не текущие стрессующие воздействия. Рассмотрены только устойчивые корреляционные связи.

Расчёты выполнены в статистических пакетах EViews 11 и Stata 16 IC.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты параметрического корреляционного анализа связей показателей заболеваемости с показателями загрязнения окружающей среды в первых разностях представлены в табл. 1.

Путём статистического моделирования удалось специфицировать модель панельной регрессии с фиксированными эффектами:

$\hat{Y}_{3i,t} = 467,85 + 32,08 \hat{X}_{4i,t} + 7,38 \hat{X}_{6i,t} + \varepsilon_{i,t}, R^2 = 0,56, (1)$
где $\varepsilon_{i,t}$ — остатки регрессии, R^2 — коэффициент детерминации.

Таблица 1. Парные коэффициенты корреляции Пирсона (заболеваемость — загрязнение)**Table 1.** Pearson coefficients (morbidity rate — pollution)

Переменные Variables	$dX_{1i,t}$	$dX_{2i,t}$	$dX_{3i,t}$	$dX_{4i,t}$	$dX_{5i,t}$	$dX_{6i,t}$
$dY_{2i,t}$	-0,195	0	0	-0,224	0	0
$dY_{3i,t}$	0	0	0	0,245	0	0,403
$dY_{7i,t}$	0	0	0	0	0	0,190
$dY_{11i,t}$	0	0	0	0	0	0,268
$dY_{13i,t}$	0	0	0	0	0	-0,168

Примечание: в таблице приведены только статистически значимые коэффициенты корреляции на уровне значимости 0,05 и нули — для незначимых коэффициентов.

Note: the table shows only statistically significant correlation coefficients at 0.05 significance level and zero for insignificant coefficients.

Модель обладает статистической значимостью. Коэффициенты регрессии имеют знаки, соответствующие теоретическим ожиданиям. Рост удельного веса проб питьевой воды из распределительной сети, не соответствующих гигиеническим требованиям по микробиологическим показателям ($X_{4i,t}$), и удельных выбросов в атмосферу загрязняющих веществ, отходящих от стационарных источников загрязнения ($X_{6i,t}$), оказывает долгосрочное влияние на рост показателя врождённых аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений детей 0–14 лет с диагнозом, установленным впервые в жизни (на 100 тыс. соответствующего населения), $Y_{3i,t}$. Корректность спецификации модели (1) подтверждается тестами на отсутствие постоянных индивидуальных эффектов (α) ($\chi^2=79,79$; $p=0,000$).

Если остатки регрессионного уравнения ($\varepsilon_{i,t}$) являются стационарными, то $Y_{3i,t}$ и $X_{4i,t}$, $X_{6i,t}$ коинтегрированы, а лагированные остатки (лаг составляет 1) служат механизмом корректировки равновесия (ECM) при отклонении $Y_{3i,t}$ от своей равновесной траектории. Визуальный анализ показал, что остатки регрессионного уравнения (1) действительно представляют собой стационарную величину с нулевым средним.

Далее была построена модель с механизмом корректировки равновесия:

$$d\hat{Y}_{3i,t} = 27,21 d\hat{X}_{4i,t} = 19,79 d\hat{X}_{6i,t} - 0,49 ECM_{t-1} + u_{i,t} \quad (2)$$

где ECM_{t-1} — механизм корректировки равновесия, $u_{i,t}$ — остатки регрессии, d — первые разности переменных регрессии.

Модель статистически значима, а коэффициенты регрессии имеют ожидаемые знаки. Спецификация уравнения регрессии не включала постоянные индивидуальные эффекты ($\chi^2=3,18$; $p=0,999$). Коэффициент при механизме равновесия (ECM) статистически значим и имеет правильный (при наличии коинтеграции) знак. Он показывает, что корректировка $Y_{3i,t}$ при отклонении от равновесной траектории происходит примерно за $1/0,49$ ($\approx 2,04$) года.

Результаты анализа направленности связей между переменными между $Y_{3i,t}$ и $X_{4i,t}$, $X_{6i,t}$ представлены в табл. 2.

Тест Саргана свидетельствует о валидности выбранных инструментов. Парные связи между зависимой и независимыми переменными можно считать устойчивыми, поскольку значимы коэффициенты долгосрочной связи (ECM) (см. табл. 2).

В табл. 3 представлена матрица ранговых коэффициентов корреляции Спирмена для показателей ФА. Все соответствующие показатели ФА связаны между собой. Показатели CVR_2 и CVR_3 взаимосвязаны, при этом показатель CVR_1 от них независим. Это согласуется с результатами работы [13]: в импактной и буферной зонах были

Таблица 2. Анализ причинности**Table 2.** Causal relations

Переменные Variables	$dY_{3i,t}$		$dX_{4i,t}$		$dX_{6i,t}$	
	Коэффициент краткосрочной связи Short-term relationship coefficients	ECM	Коэффициент краткосрочной связи Short-term relationship coefficients	ECM	Коэффициент краткосрочной связи Short-term relationship coefficients	ECM
$dY_{3i,t-1}$	—	—	0	0	+	—
$dX_{4i,t-1}$	—	—	—	—	0	0
$dX_{6i,t-1}$	0	—	0	0	—	—

Примечание: на пересечении строк и столбцов расположены знаки коэффициентов, значимых на уровне 0,05, и нули — для незначимых коэффициентов.

Note: there are coefficients at 0.05 significance level and zero for insignificant coefficients at the intersection of lines and columns.

Таблица 3. Матрица ранговых коэффициентов корреляции Спирмена (показатели флуктуирующей асимметрии)**Table 3.** Spearman's correlation coefficients (fluctuating asymmetry)

Переменные Variables	Z_1	Z_2	Z_3	G_1	G_2	G_3	CVR_1	CVR_2	CVR_3
Z_1	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Z_2	0	1	0	—	—	—	—	—	—
Z_3	0	0	1	—	—	—	—	—	—
G_1	0,88	0	0	1	—	—	—	—	—
G_2	0	0,50	0	0	1	—	—	—	—
G_3	0	0	0	0	0	1	—	—	—
CVR_1	0,93	0	0	0,91	0	0	1	—	—
CVR_2	-0,43	0,82	0	0	0,66	0,44	0	1	—
CVR_3	0	0	0,51	0	0,49	0,45	0	0,44	1

Примечание: на пересечении строк и столбцов указаны коэффициенты, значимые на уровне 0,05, и нули — для незначимых коэффициентов.

Note: there are coefficients at 0.05 significance level and zero for insignificant coefficients at the intersection of lines and columns.

Таблица 4. Ранговые коэффициенты корреляции Спирмена (заболеваемость — показатели флуктуирующей асимметрии)**Table 4.** Spearman's correlation coefficients (morbidity rate — fluctuating asymmetry)

Переменные Variables	Z_1	Z_2	Z_3	G_1	G_2	G_3	CVR_1	CVR_2	CVR_3
$Y_{1,2009-2019}$	0,83	0,73	0	0,76	0	0	0,69	0	0
$Y_{16,2009-2019}$	0,76	0,60	0	0,73	0	0	0,70	0	0

Примечание: на пересечении строк и столбцов указаны коэффициенты, значимые на уровне 0,05, и нули — для незначимых коэффициентов.

Note: there are coefficients at 0.05 significance level and zero for insignificant coefficients at the intersection of lines and columns.

выявлены различия по величине ФА, при этом различия по данной величине в буферной зоне и на фоновой территории отсутствовали.

В результате непараметрического корреляционного анализа были выявлены устойчивые корреляционные связи между переменными (табл. 4).

Между среднемноголетней заболеваемостью злокачественными новообразованиями всего населения $Y_{1,2009-2019}$, а также взрослого населения в возрасте от 18 лет и старше $Y_{16,2009-2019}$ с диагнозом, установленным впервые в жизни (на 100 тыс. соответствующего населения), и соответствующими показателями ФА в импактной зоне (Z_1 , G_1 , CVR_1) существуют устойчивые корреляционные связи. То, что зависимые переменные $Y_{1,2009-19}$ и $Y_{16,2009-2019}$ характеризуют один вид заболеваемости, но для разных возрастных групп, также свидетельствует об устойчивости и обусловленности выявленных связей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Долгосрочная многофакторная связь между показателем врождённых аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений детей 0–14 лет

с диагнозом, установленным впервые в жизни (на 100 тыс. соответствующего населения), $Y_{3i,t}$, и удельным весом проб питьевой воды из распределительной сети, не соответствующих гигиеническим требованиям по микробиологическим показателям ($X_{4i,t}$), а также удельными выбросами в атмосферу загрязняющих веществ, отходящих от стационарных источников загрязнения ($X_{6i,t}$), согласуется с результатами близких исследований [23, 24]. В работе [15] установлено, что количество новообразований и врождённых пороков развития у детей, как правило, выше в районах, где больше величина выбросов вредных веществ в расчёте на одного жителя. Случаи недоношенности и рождения детей с врождёнными аномалиями статистически значимо чаще встречаются во всех экологически неблагоприятных районах [20, 25]. Несоответствие питьевой воды гигиеническим требованиям по микробиологическим показателям является прямым свидетельством фекального или орального загрязнения (общие колиформные бактерии, термотолерантные колиформные бактерии, споры сульфитредуцирующих клостридий, патогенные энтеробактерии, колифаги). По микробиологическим показателям также можно косвенно судить о загрязнении воды как патогенными микроорганизмами

(например, возбудителями TORCH-инфекции), так и химическими веществами (например, пестицидами), попадание которых в организм беременных женщин (особенно в первом триместре беременности) способно привести к тератогенному воздействию на плод, в результате чего могут возникать аномалии развития.

Устойчивые положительные корреляционные связи между среднемноголетней заболеваемостью злокачественными новообразованиями всего населения и взрослого населения в возрасте от 18 лет и старше с диагнозом, установленным впервые в жизни (на 100 тыс. соответствующего населения), $Y_{1,2009-2019}$, $Y_{16,2009-2019}$, с показателями ФА в импактной зоне (Z_1 , G_1 , CVR_1), т.е. с низким качеством окружающей среды, согласуются с существующей точкой зрения о том, что конкретные причины злокачественных новообразований однозначно не установлены, но связь их с качеством окружающей среды в целом существует [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученная модель с фиксированными эффектами объясняет, как изменяется во времени внутри одного муниципального образования показатель врождённых аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений детей 0–14 лет с диагнозом, установленным впервые в жизни (на 100 тыс. соответствующего населения), при изменении величины загрязнения атмосферного воздуха и питьевой воды. Требуется разработка мероприятий по обеспечению населения муниципальных образований доброкачественной питьевой водой и сокращению выбросов загрязняющих веществ в атмосферу.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями всего населения и взрослого населения в возрасте от 18 лет и старше с диагнозом, установленным впервые в жизни (на 100 тыс. соответствующего населения), статистически связана с флуктуирующей асимметрией берёзы повислой в импактной зоне — комплексом разнообразных стрессирующих факторов начиная

от антропогенного воздействия и заканчивая климатическими изменениями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. П.А. Коротков — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, написание текста, редактирование; А.Б. Трубянов — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, редактирование; А.И. Гисмиева — сбор материала и обработка данных, написание текста; А.А. Авдеева — сбор материала и обработка данных; Е.В. Загайнова — сбор данных литературы. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors contribution. Korotkov P.A. was involved in the concept and design of the study, collection and processing of material, and writing of the text; Trubyanov A.B. was involved in the concept and design of the study and collection and processing of material; Gismieva A.I. was involved in the collection and processing of material and writing of the text; Avdeeva A.A. was involved in the collection and processing of material; Zagayanova E.V. was involved in the collection of literature data. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Правительства Республики Марий Эл в рамках научного проекта № 19-413-120001.

Funding source. The reported study was funded by RFBR and Government of the Mari El Republic according to the research project № 19-413-120001.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Варакин А.Н. Статистические модели регрессионного типа в экологии и медицине. Екатеринбург : Гощицкий, 2006. 255 с.
2. Здоровье населения и здоровье среды: pro et contra / под ред. Г.С. Розенберга, Р.С. Кузнецовой, Н.В. Костиной, Н.В. Лазаревой. Тольятти : Российская академия наук, Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Институт экологии Волжского бассейна РАН — филиал СамНЦ РАН, 2021. 374 с.
3. Снакин В.В., Присяжная А.А., Косякова Н.И., и др. Здоровье среды и здоровье населения (на примере малого города России) // Жизнь Земли. 2017. Т. 39, № 2. С. 125–138.
4. Клепиков О.В., Самойлов А.С., Ушаков И.Б., и др. Комплексная оценка состояния окружающей среды промышленного города // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 8. С. 686–692. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-8-686-692
5. Карелин А.О., Ломтев А.Ю., Волкодаева М.В., Еремин Г.Б. Совершенствование подходов к оценке воздействия антропогенного загрязнения атмосферного воздуха на население в целях управления рисками для здоровья // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 1. С. 82–86. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-82-86
6. Коротков П.А., Трубянов А.Б., Загайнова Е.А., Никоноров К.Н. Сопоставительный анализ моделей оценки экологической эффективности крупных городов // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2-1. С. 328.
7. Коротков П.А., Трубянов А.Б., Авдеева А.А., Гисмиева А.И. Статистический анализ влияния загрязнения среды обитания на заболеваемость населения в Республике Марий Эл // Статистика и Экономика. 2020. Т. 17, № 3. С. 58–66. doi: 10.21686/2500-3925-2020-3-58-66

8. Вербик М. Модели, основанные на панельных данных // Прикладная эконометрика. 2006. № 1. С. 94–135.
9. Копнова Е.Д., Розенталь О.М. Эконометрический анализ экологического менеджмента рыбных ресурсов // Прикладная эконометрика. 2010. № 2. С. 90–100.
10. Балаш В.А., Балаш О.С. Модели линейной регрессии для панельных данных. Москва : Московский государственный университет экономики, статистики и информатики, 2002. 65 с.
11. Доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Республики Марий Эл в 2018 году». Йошкар-Ола : Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Марий Эл, 2019. 227 с.
12. Городские округа и муниципальные районы Республики Марий Эл: статистический сборник. Йошкар-Ола : Маристат, 2017. 266 с.
13. Коротков П.А., Трубянов А.Б., Малюта О.В., и др. Эколого-географическая характеристика качества окружающей среды Республики Марий Эл // Вестник Поволжского государственного технологического университета. Серия: Лес. Экология. Природопользование. 2020. № 2. С. 87–96. doi: 10.25686/2306-2827.2020.2.87
14. Трубянов А.Б., Глотов Н.В. Флуктуирующая асимметрия: вариация признака и корреляция левое–правое // Доклады академии наук. 2010. Т. 431, № 2. С. 283–285.
15. Трифонова Т.А., Марцев А.А. Оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость населения Владимирской области // Гигиена и санитария. 2015. Т. 94, № 4. С. 14–18.
16. Захаров В.М., Крысанов Е.Ю., Пронин А.В. Методология оценки здоровья среды. Биоиндикация экологического состояния равнинных рек. В кн.: Биоиндикация экологического состояния равнинных рек / под ред. Т.Д. Зинченко, О.В. Бухарина, Г.С. Розенберга. Москва : Наука, 2007. С. 78–86.
17. Захаров В.М. Здоровье среды: концепция. Москва : Центр экологической политики России, 2000. 30 с.
18. Гелашвили Д.Б., Солдатов Е.Н., Чупрунов Е.В. Меры сходства и разнообразия в оценке флуктуирующей асимметрии билатеральных признаков // Поволжский экологический журнал. 2004. № 2. С. 132–143.
19. Носко В.П. Введение в регрессионный анализ временных рядов. Москва : Эконометрика, 2002. 273 с.
20. Макоско А.А., Матешева А.В. О тенденциях распространенности экологически обусловленных заболеваний вследствие техногенного загрязнения атмосферы // Инновации. 2012. № 10. С. 98–105.
21. Энгл Р.Ф., Грэнджер К.У. Дж. Коинтеграция и коррекция ошибок: представление, оценивание и тестирование // Прикладная эконометрика. 2015. № 3. С. 106–135.
22. Granger C.W.J. Investigating causal relations by econometric models and crossspectral methods // *Econometrica*. 1969. Vol. 37, N 3. P. 424–438.
23. Верзилина И.Н., Агарков Н.М., Чурносов М.И. Влияние антропогенных загрязнителей атмосферы на частоту врожденных аномалий развития среди новорожденных детей г. Белгорода // Экология человека. 2007. № 8. С. 10–14.
24. Верзилина И.Н., Агарков Н.М., Чурносов М.И. Воздействие антропогенных атмосферных загрязнений на частоту врожденных аномалий развития // Гигиена и санитария. 2008. № 2. С. 17–19.
25. Макоско А.А., Матешева А.В. Загрязнение атмосферы и качество жизни населения в XXI веке: угрозы и перспективы. Москва : Российская академия наук, 2020. 258 с.

REFERENCES

1. Varaksin AN. *Statisticheskie modeli regressionnogo tipa v jekologii i medicine*. Yekaterinburg: Goshchickij; 2006. 255 p. (In Russ).
2. Rozenberg GS, Kuznecova RS, Kostina NV, Lazareva NV, editors. *Zdorov'e naselenija i zdorov'e sredy: pro et contra*. Tol'jatti: Rossijskaja akademija nauk, Ministerstvo nauki i vysshego obrazovanija Rossijskoj Federacii, Institut jekologii Volzhskogo bassejna RAN — filial SamNC RAN; 2021. 374 p. (In Russ).
3. Snakin VV, Prisyazhnaya AA, Kosyakova NI, et al. Environment and public health (a case study of a Russian town). *Life of the Earth*. 2017;39(2):125–138. (In Russ).
4. Klepikov OV, Samojlov AS, Ushakov IB, et al. Comprehensive assessment of the state of the environment of an industrial city. *Hygiene and Sanitation*. 2018;97(8):686–692. (In Russ). doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-8-686-692
5. Karelin AO, Lomtev AYU, Volkodaeva MV, Eremin GB. The improvement of approaches to the assessment of effects of the anthropogenic air pollution on the population in order to management the risk for health. *Hygiene and Sanitation*. 2019;98(1):82–86. (In Russ). doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-82-86
6. Korotkov PA, Trubyanov AB, Zagajnova EA, Nikonorov KN. Comparative analysis of the models of major cities environmental performance measurement. *Modern problems of science and education*. 2015;(2-1):328. (In Russ).
7. Korotkov PA, Trubyanov AB, Avdeeva AA, Gismieva AI. Statistical analysis of environmental pollution impact on population morbidity in the Republic of Mari El. *Statistics and Economics*. 2020;17(3):58–66. (In Russ). doi: 10.21686/2500-3925-2020-3-58-66
8. Verbik M. Modeli, osnovannye na panel'nyh dannyh. *Applied Econometrics*. 2006;(1):94–135. (In Russ).
9. Kopnova ED, Rozental' OM. Jekonometricheskij analiz jekologicheskogo menedzhmenta rybnyh resursov. *Applied Econometrics*. 2010;(2):90–100. (In Russ).
10. Balash VA, Balash OS. *Modeli linejnoy regressii dlja panel'nyh dannyh*. Moscow: Moskovskij gosudarstvennyj universitet jekonomiki, statistiki i informatiki; 2002. 65 p. (In Russ).
11. *Doklad "O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija Respubliki Marij Jel v 2018 godu"*. Yoshkar-Ola: Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka po Respublike Marij Jel; 2019. 227 p. (In Russ).
12. *Gorodskie okruga i municipal'nye rajony Respubliki Marij El: statisticheskij sbornik*. Yoshkar-Ola: Maristat; 2017. 266 p. (In Russ).
13. Korotkov PA, Trubyanov AB, Maliuta OV, et al. Ecological and geographical characteristics of the environmental quality in Mari El Republic. *Vestnik of Volga State University of Technology. Ser.: Forest. Ecology. Nature Management*. 2020;2:87–96. (In Russ). doi: 25686/2306-2827.2020.2.87

14. Trubyanov AB, Glotov NV. Fluctuating asymmetry: trait variation and the left-right correlation. *Doklady Biological Sciences*. 2010; 431(1):103–105. (In Russ).
15. Trifonova TA, Martcev AA. Assessment of the impact of air pollution on population morbidity rate in the Vladimir Region. *Hygiene and Sanitation*. 2015;94(4):14–18. (In Russ).
16. Zaharov VM, Krysanov EJu, Pronin AV. Metodologija ocenki zdorov'ja sredy. Bioindikacija jekologicheskogo sostojanija ravninnyh rek. In: Zinchenko TD, Buharin OV, Rozenberg GS, editors. *Bioindikacija jekologicheskogo sostojanija ravninnyh rek*. Moscow: Nauka; 2007. P. 78–86. (In Russ).
17. Zaharov VM. Zdorov'e sredy: koncepcija. Moscow: Centr jekologicheskoj politiki Rossii; 2000. 30 p. (In Russ).
18. Gelashvili DB, Soldatov EN, Chuprunov EV. Mery shodstva i raznoobrazija v ocenke fluktuirujushhej asimmetrii bilateral'nyh priznakov. *Povolzhskiy Journal of Ecology*. 2004;(2):132–143. (In Russ).
19. Nosko VP. *Vvedenie v regressionnyj analiz vremennyh rjadov*. Moscow: Jekonometrika; 2002. 273 p. (In Russ).
20. Makosko AA, Matesheva AV. Prevalence trends of environment-related diseases due to the anthropogenic air pollution. *Innovations*. 2012;10:98–105. (In Russ).
21. Engl RF, Granger CWJ. Co-integration and error correction: representation, estimation, and testing. *Applied Econometrics*. 2015;(3):106–135. (In Russ).
22. Granger CWJ. Investigating causal relations by econometric models and crossspectral methods. *Econometrica*. 1969;37(3):424–438.
23. Verzilina IN, Agarkov NM, Churnosov MI. Influence anthropogenous pollutants atmosphere on frequency of birth defects among newborn children of Belgorod. *Ekologiya cheloveka (Human ecology)*. 2007;(8):10–14. (In Russ).
24. Verzilina IN, Agarkov NM, Churnosov MI. Impact of manmade atmospheric pollution on the incidence of congenital malformations. *Hygiene and Sanitation*. 2008;(2):17–19. (In Russ).
25. Makosko AA, Matesheva AV. *Zagryaznenie atmosfery i kachestvo zhizni naselenija v XXI veke: ugrozy i perspektivy*. Moscow: Rossijskaja akademija nauk; 2020. 258 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Петр Анатольевич Коротков**, к.э.н., доцент;
адрес: Россия, 424000, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола,
пл. Ленина, 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0340-074X>;
eLibrary SPIN: 4761-1375;
e-mail: korotkovpa@volgatech.net

Алексей Борисович Трубянов, к.б.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5432-7231>;
eLibrary SPIN: 3700-1325;
e-mail: true47@mail.ru

Алина Ильдаровна Гисмиева;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-0225>;
eLibrary SPIN: 6513-4755;
e-mail: alina.gismieva@icloud.com

Анастасия Анатольевна Авдеева;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6930-4406>;
eLibrary SPIN: 3016-2728;
e-mail: avdeeva_aa@bk.ru

Елена Вячеславовна Загайнова;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2747-3997>;
eLibrary SPIN: 7578-9452;
e-mail: zalena2007@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Petr A. Korotkov**, Cand. Sci. (Econ.), associate professor;
address: 3 Lenina square, 424000, Yoshkar-Ola, Mari El Republic,
Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0340-074X>;
eLibrary SPIN: 4761-1375;
e-mail: korotkovpa@volgatech.net

Aleksej B. Trubyanov, Cand. Sci. (Biol.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5432-7231>;
eLibrary SPIN: 3700-1325;
e-mail: true47@mail.ru

Alina I. Gismieva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-0225>;
eLibrary SPIN: 6513-4755;
e-mail: alina.gismieva@icloud.com

Anastasija A. Avdeeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6930-4406>;
eLibrary SPIN: 3016-2728;
e-mail: avdeeva_aa@bk.ru

Elena V. Zagaynova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2747-3997>;
eLibrary SPIN: 7578-9452;
e-mail: zalena2007@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку | *Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106718>

Клинико-лабораторные показатели сниженного овариального резерва у женщин репродуктивного возраста: кросс-секционное исследование

М.Д. Салимова, И.Н. Данусевич, Я.Г. Наделяева, Л.М. Лазарева, А.В. Аталян, Е.А. Новикова, Л.Ф. Шолохов, М.А. Рашидова, Л.В. Сутурина

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Оценить клинико-лабораторные показатели сниженного овариального резерва у женщин репродуктивного возраста в Восточной Сибири.

Материал и методы. В кросс-секционном (поперечном) исследовании, проведённом в 2017–2019 гг. в Иркутске, Иркутской области (посёлок Бохан) и Республике Бурятия (Россия), приняли участие 1119 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, которые проходили ежегодный профилактический медицинский осмотр по месту работы. Были отобраны 907 женщин из 1119 в возрасте 18–40 лет (средний возраст — $31,78 \pm 5,13$ года), которые подписали информированное согласие и были готовы пройти все процедуры. Использованы клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования и проведён статистический анализ. Из 907 женщин, включённых в исследование, выделены 117 участниц с количеством фолликулов в яичнике менее 5 (12,9%) — группа пациенток со сниженным овариальным резервом (СОР), которую в свою очередь разделили на две подгруппы в процессе лабораторного исследования: у 56 женщин (47,8%) концентрация антимюллерова гормона (АМГ) была ниже 1,2 нг/мл (среднее значение — $0,53 \pm 0,43$ нг/мл); у 61 респондентки (52,2%) при концентрации АМГ выше 1,2 нг/мл среднее значение составило $2,72 \pm 1,47$ нг/мл.

Результаты. Клинически в первой подгруппе ($n=56$) наблюдалось укорочение менструального цикла ($p=0,0187$) и высокий паритет по результатам анамнеза. У 4 из 117 пациенток (3,4%) диагностирована преждевременная недостаточность яичников согласно общепринятым критериям.

Заключение. Частота выявления СОР на основании одного критерия (количества антральных фолликулов) — 12,9%. Лишь у 3,4% женщин наблюдалась преждевременная недостаточность яичников. Средний возраст женщин с признаками СОР в данном регионе составил $35,12 \pm 3,87$ года и не зависел от этнической принадлежности. 47,8% женщин с концентрацией АМГ менее 1,2 нг/мл имели концентрацию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) 12,14 МЕ/мл, а 52,2% женщин с концентрацией АМГ более 1,2 нг/мл имели концентрацию ФСГ 5,91 МЕ/мл. Высокий паритет в анамнезе и укорочение менструального цикла характерны для пациенток с концентрацией АМГ менее 1,2 нг/мл.

Ключевые слова: антимюллеров гормон; фолликулостимулирующий гормон; биомаркёры яичников; овариальный резерв; снижение овариального резерва.

Как цитировать:

Салимова М.Д., Данусевич И.Н., Наделяева Я.Г., Лазарева Л.М., Аталян А.В., Новикова Е.А., Шолохов Л.Ф., Рашидова М.А., Сутурина Л.В. Клинико-лабораторные показатели сниженного овариального резерва у женщин репродуктивного возраста: кросс-секционное исследование // Экология человека. Т. 29, № 8. С. 587–597. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106718>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106718>

Clinical manifestations of decreased ovarian reserve in premenopausal women: a cross-sectional study

Madinabonu D. Salimova, Irina N. Danusevich, Yana G. Nadelyaeva, Lyudmila M. Lazareva, Alina V. Atalyan, Evgenia A. Novikova, Leonid F. Sholokhov, Maria A. Rashidova, Larisa V. Sutura

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: To estimate clinical manifestation of decreased ovarian reserve in women of reproductive age from Eastern Siberia.

MATERIAL AND METHODS: A total of 1119 women aged 18 to 40 years who underwent an annual preventive medical examination at their place of work were invited to participate in a cross-sectional study performed in 2017–2019 in Irkutsk Region and Buryat Republic (Russia). Among the 1119 women, 907 aged 31.78 ± 5.13 years were included in the study, after which clinical, instrumental, and laboratory research methods and statistical analysis were utilized. Among the 907 women included in the study, 117 (12.9%) had <5 follicles per ovary and were diagnosed with decreased ovarian reserve (DOR). The laboratory study showed that 56 of the 117 (47.8%) women had an antimüllerian hormone (AMH) level below 1.2 ng/mL, the average value of which was 0.53 ± 0.43 ng/mL.

RESULTS: In women with reduced AMH levels, a shortening of the menstrual cycle ($p=0.0187$) and high parity were observed. Moreover, premature ovarian failure was diagnosed in 4 of the 117 (3.4%) patients with a reduced number of antral follicles.

CONCLUSION: The frequency of women with DOR in the Eastern Siberia region based on one AFC criterion was 12.9%. Only 3.4% of women satisfied all criteria for premature ovarian failure. The average age of women with signs of DOR in this region was 35.12 ± 3.87 years and did not depend on ethnicity. Moreover, 47.8% of the women with an AMH <1.2 had a follicle-stimulating hormone (FSH) level of 12.14 ME/mL, while 52.2% of the those with AMH >1.2 had a FSH level of 5.91 ME/mL. Patients with AMH <1.2 can be characterized by high parity in the anamnesis and shortening of the menstrual cycle.

Keywords: antimüllerian hormone; follicle-stimulating hormone; ovarian biomarkers; ovarian reserve; decreased ovarian reserve.

To cite this article:

Salimova MD, Danusevich IN, Nadelyaeva YG, Lazareva LM, Atalyan AV, Novikova EA, Sholokhov LF, Rashidova MA, Sutura LV. Clinical manifestations of decreased ovarian reserve in premenopausal women: a cross-sectional study. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(8):587–597.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106718>

ВВЕДЕНИЕ

Овариальный резерв — это запас фолликулов в яичниках, способных нормально развиваться и овулировать созревшей яйцеклеткой под влиянием естественной или искусственной гормональной стимуляции. Подсчитано, что примерно у 10% женского населения в целом наблюдается ускоренная потеря овариального резерва, что в свою очередь приводит к потере фертильности и преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) — распространённому клиническому синдрому, основным проявлением которого является прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет [1]. Этот синдром характеризуется также олигоменореей или аменореей с повышением концентрации гонадотропинов, в частности фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), более 25 МЕ/л и снижением — эстрадиола (Е2) в крови [2]. ПНЯ является следствием резкого снижения овариального резерва, нарушения процессов фолликулогенеза, усиления апоптоза, атрезии фолликулов или недостаточной их закладки во время внутриутробного развития.

Овариальная недостаточность представляет собой континуум нарушений функции яичников, а не конкретное дихотомическое состояние. Она бывает преходящей или прогрессирующей и обычно приводит к бесплодию и возможной преждевременной менопаузе [3]. Овариальная недостаточность может развиваться из-за хромосомных и генетических аномалий, аутоиммунной патологии, влияния факторов окружающей среды или инфекционно-токсических агентов. Кроме того, она бывает идиопатической или ятрогенной (после хирургических вмешательств на яичниках). Женщины с преждевременной овариальной недостаточностью обычно наблюдаются по поводу бесплодия, нарушения менструального цикла и часто страдают от симптомов гипозестрогении. Они имеют повышенный риск ассоциированных с дефицитом эстрогена заболеваний и состояний: нарушение эндотелиальной функции; ишемическая болезнь сердца и риски, связанные с ней; высокая частота остеопорозных переломов; нарушение когнитивной функции; снижение качества сексуальной жизни; риск преждевременной смертности [4–7].

В настоящее время основными индикаторами овариального резерва, широко используемыми в клинической практике, являются ФСГ, Е2, антимюллеров гормон (АМГ), ингибин В и количество антральных фолликулов (КАФ) [8]. Среди этих критериев ФСГ — единственный, используемый для диагностики ПНЯ. Недостатком использования ФСГ как маркера ПНЯ является высокая меж- или внутрицикловая изменчивость [9]. АМГ и КАФ в последнее время считаются более перспективными показателями для оценки овариального резерва с учётом их высокой чувствительности и специфичности в прогнозировании реакции яичников, а также хорошей межцикловой надёжности [1]. Ингибин В, секретлируемый в основном антральными фолликулами, является наиболее часто

используемым маркером активности яичников, а не овариального резерва [10, 11].

Одними из самых сложных пациенток для репродуктолога являются женщины со сниженным овариальным резервом (СОР) и с «бедным ответом» на овариальную стимуляцию [12]. В Клинических рекомендациях «Женское бесплодие — 2021–2022–2023 (24.06.2021)» в группу риска «бедного» ответа на стимуляцию овуляции и низких шансов на беременность входят женщины с концентрацией ФСГ ≥ 12 МЕ/л и АМГ $< 1,2$ нг/мл, а также с низким овариальным резервом, для которого характерно наличие лишь 3–5 антральных фолликулов в каждом яичнике [13].

Принимая во внимание современные тенденции к поздней реализации репродуктивной функции, наблюдаемые в развитых странах, а также отдалённые последствия дефицита эстрогенов, можно считать, что СОР становится всё более актуальной проблемой. Поиск путей эффективной ранней диагностики ПНЯ и сохранения овариального резерва продолжает оставаться одной из актуальнейших задач в гинекологии.

Целью данного исследования является оценка клинико-лабораторных показателей сниженного овариального резерва у женщин репродуктивного возраста в Восточной Сибири.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека в Иркутске, Иркутской области (посёлок Бохан) и Республике Бурятия (Россия) в период с мая 2017 г. по декабрь 2019 г. Были соблюдены принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинкская декларация WMA 164 в редакции 2013 года). Все исследования одобрены Локальным этическим комитетом Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (выписка из протокола №6.7 от 20.11.2017 г.).

Из 1119 женщин репродуктивного возраста, подлежащих ежегодному профилактическому осмотру по месту работы, были приняты в исследование 907 лиц, которые соответствовали критериям включения: подписание информированного согласия, возраст от 18 до 40 лет, готовность соблюдать все процедуры исследования, доступность в течение всего периода исследования. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, текущая беременность и лактация, текущий прием комбинированных оральных контрацептивов.

На первом этапе работы отобрали 117 женщин из 907, у которых был установлен СОР. Критерии выделения: возраст от 18 до 40 лет, подписание информированного согласия, КАФ ≤ 5 [13].

На втором этапе исследования с учётом концентрации АМГ женщин, овариальный резерв у которых был снижен ($n=117$), разделили на 2 подгруппы: 1-я — с концентрацией АМГ $< 1,2$ нг/мл ($n=56$) и 2-я — с концентрацией

АМГ $\geq 1,2$ нг/мл ($n=61$) (табл. 1, 2). Использовали клинико-anamnestические, лабораторные, инструментальные методы обследования. Всем респондентам был присвоен индивидуальный порядковый номер. Нумерация анкет соответствовала нумерации полученных образцов крови. Клинико-anamnestические данные оценивали при помощи специального опросника, включающего следующие разделы: общая часть (социодемографические данные — возраст, национальность, образование, семейное положение и т.д.); общее самочувствие, наличие или отсутствие жалоб и наличие соматических заболеваний; приём лекарственных и гормональных препаратов; хирургический анамнез; гинекологический анамнез (возраст менархе, характер менструального цикла, метод контрацепции,

паритет, наличие заболеваний). Тяжесть климактерического синдрома оценивали с помощью шкалы оценки менопаузы MRS (Menopause rating scale).

Объективный осмотр включал измерение антропометрических данных — рост, вес, объём талии и бёдер, осмотр кожных покровов, оценку подкожно-жирового слоя, пальпацию лимфатических узлов и осмотр молочных желёз. Проведено также гинекологическое бимануальное исследование с взятием PAP-мазка. Инструментальные методы исследования включали УЗИ органов малого таза на аппарате Mindray M7 (Китай). Овариальный резерв оценивали путём подсчёта антральных фолликулов размером менее 10 мм, при этом снижение резерва принимали как меньше или равно 5.

Таблица 1. Характеристика менструальной и репродуктивной функции женщин-участниц исследования

Table 1. Characteristics of the menstrual and reproductive function of women participating in the study

Клинические признаки Clinical signs	1-я подгруппа ($n=56$) — концентрация АМГ $<1,2$ нг/мл Subgroup 1 ($n=56$) — AMH concentration <1.2 ng/ml	2-я подгруппа ($n=61$) — концентрация АМГ $\geq 1,2$ нг/мл Subgroup 2 ($n=61$) — AMH concentration ≥ 1.2 ng/ml	<i>p</i>
Возраст, $M \pm SD$ Age, $M \pm SD$	35,75 \pm 3,16	34,47 \pm 4,36	0,1306
ИМТ, $кг/м^2$, $M \pm SD$ BMI, $кг/м^2$, $M \pm SD$	26,72 \pm 6,12	26,01 \pm 6,39	0,5321
Раса, абс. число/%: Race, abs. number/%:			0,3454
европеоидная caucasoid	27/48,21	35/57,37	
азиатская asian	17/30,35	19/31,14	
метисы mestizos	12/21,42	7/11,47	
Возраст менархе, лет, $M \pm SD$ Age of menarche, years, $M \pm SD$	12,92 \pm 1,12	13,08 \pm 1,39	0,3341
Средняя продолжительность менструального цикла, дней, Me [25%; 75%] Average duration of the menstrual cycle, days, Me [25%; 75%]	27,63 \pm 6,86 27,0 [25,0; 28,0]	28,01 \pm 2,60 28,0 [27,0; 30,0]	0,0187
Длительность менструации, дней, $M \pm SD$ Duration of menstruation, days, $M \pm SD$	4,83 \pm 1,43	4,96 \pm 1,27	0,4632
Общий балл по графической шкале оценки менструального кровотечения, $M \pm SD$ Total score on the graphic scale for assessing menstrual bleeding, $M \pm SD$	84,96 \pm 67,33	94,75 \pm 97,93	0,9241
Минимальная продолжительность менструального цикла, дней Minimum duration of the menstrual cycle, days	24,70 \pm 3,64	26,11 \pm 3,28	0,0825
Максимальная продолжительность менструального цикла, дней Maximum duration of the menstrual cycle, days	38,14 \pm 48,65	34,39 \pm 18,02	0,0289
Менструальный цикл в настоящее время, абс. число/%: Menstrual cycle at present, abs. number/%:			0,2576
регулярный regular	39/69,64	48/78,68	
нерегулярный irregular	13/23,21	11/18,03	
менопауза menopause	4/7,14	2/3,27	
Возраст начала нерегулярных менструаций, $M \pm SD$ Age of onset of irregular menstruation, $M \pm SD$	29,80 \pm 10,37	26,60 \pm 7,70	0,4033

Окончание таблицы 1

Клинические признаки Clinical signs	1-я подгруппа (n=56) — концентрация АМГ <1,2 нг/мл Subgroup 1 (n=56) — AMH concentration <1.2 ng/ml	2-я подгруппа (n=61) — концентрация АМГ ≥1,2 нг/мл Subgroup 2 (n=61) — AMH concentration ≥1.2 ng/ml	p
Общее количество беременностей у участницы, Me [25%; 75%] Participant's total number of pregnancies, Me [25%; 75%]	3,0 [1,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,0210
Число живорождённых детей, Me [25%; 75%] Number of live births, Me [25%; 75%]	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,1824
Количество самопроизвольных выкидышей Number of spontaneous miscarriages	0	0	0,8879
Количество неразвивающихся беременностей Number of medical abortions, Me [25%; 75%]	0	0	0,8060
Количество медицинских аборт, Me [25%; 75%] Number of medical abortions, Me [25%; 75%]	1,0 [0; 1,50]	0 [0; 1,0]	0,8060
Количество внематочных беременностей Number of ectopic pregnancies	0	0	0,7126
Гистерэктомия в анамнезе, абс. число/%: History of hysterectomy, abs. number/%:			0,3546
да yes	4/7,1	2/3,3	
нет no	52/92,9	58/96,7	
Объём гистерэктомии, абс. число/%: Volume of hysterectomy, abs. number/%:			0,4724
матка uterus	2/50	2/100	
матка и 1 яичник uterus and 1 ovary	1/25	0	
матка и оба яичника uterus and both ovaries	1/25	0	
оба яичника both ovaries	0	0	
Шкала оценки симптомов дефицита эстрогенов, абс. число/%: Estrogen deficiency symptom score, abs. number/%:			0,4141
да yes	19/48,7	15/39,4	
нет no	20/51,3	23/60,5	
Итог по шкале MRS, баллов, Me [25%; 75%] The result on the MRS scale, points, Me [25%; 75%]	9,5 [2,0; 13,0]	6,0 [2,0; 11,0]	0,3660
Менопаузальные симптомы, абс. число/%: Menopausal symptoms, abs. number/%:			
приливы: tides:			0,5787
да yes	3/5,4	2/3,3	
нет no	53/94,6	59/96,7	
ночные поты: night sweats:			0,9513
да yes	1/1,8	1/1,6	
нет no	55/98,2	60/98,4	
сухость: dryness			0,2946
да yes	1/1,8	0	
нет no	55/98,2/	61/100	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; MRS — Menopause rating scale.
Note: BMI — body mass index; MRS — Menopause rating scale.

Таблица 2. Параметры гормонального исследования и ультразвукового исследования органов малого таза у женщин со сниженным овариальным резервом, $M \pm SD$

Table 2. Parameters of hormonal examination and ultrasound examination of the pelvic organs in women with reduced ovarian reserve, $M \pm SD$

Лабораторно-инструментальные признаки Laboratory and instrumental signs	1-я подгруппа ($n=56$) — концентрация АМГ $<1,2$ нг/мл Subgroup 1 ($n=56$) — AMH concentration <1.2 ng/ml	2-я подгруппа ($n=61$) — концентрация АМГ $\geq 1,2$ нг/мл Subgroup 2 ($n=61$) — AMH concentration ≥ 1.2 ng/ml	P
АМГ, нг/мл AMH, ng/ml	0,53±0,43	2,72±1,47	0,0000
ФСГ, МЕ/мл FSH, IU/ml	12,14±20,28	5,91±3,58	0,0338
Количество фолликулов в правом яичнике Number of follicles in the right ovary	4,09±1,25	3,94±1,34	0,3964
Количество фолликулов в левом яичнике Number of follicles in the left ovary	4,19±1,09	3,85±1,34	0,1778

Примечание: АМГ — антимюллеров гормон.

Note: AMH — Anti-mullerian hormone.

В качестве материала для гормонального анализа использовали сыворотку крови, взятую утром натощак, для определения ФСГ и АМГ методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Алкор Био» (Россия) и Beckman Coulter (США) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio-Tek Instruments, США).

Статистический анализ полученных данных включал методы описательной статистики с точечными и интервальными оценками параметров. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для оценки различий категориальных переменных использован критерий χ^2 Пирсона. В случае отклонения распределения исследуемых признаков от нормального применяли непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) с вычислением значений 25- и 75-го перцентилей. Статистическую значимость различий значений между двумя независимыми выборками в данном случае оценивали попарно по критерию Манна-Уитни. Качественные признаки представлены в виде абсолютных величин и частоты событий (процента наблюдений). Сравнение таких признаков проведено с помощью критерия χ^2 для двух независимых переменных. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст женщин в исследуемой группе ($n=117$) составил $35,12 \pm 3,87$ года. При сравнении менструальной и репродуктивной функций у женщин в зависимости от концентрации АМГ выявлено, что средняя продолжительность менструального цикла у исследуемых

1-й подгруппы составила $27,63 \pm 6,86$ дней, а 2-й подгруппы — $28,01 \pm 2,60$ дней ($p=0,018$). В обеих подгруппах были женщины с нарушением менструального цикла, при этом у исследуемых со сниженной концентрацией АМГ наблюдалось его укорочение. По регулярности менструаций и возрасту начала нерегулярного цикла подгруппы статистически значимо не различались. Возраст начала первой менструации, её длительность и объём менструального кровотечения также были сопоставимы в обеих подгруппах (см. табл. 1).

Анализ паритета показал, что женщины из 1-й подгруппы имели большее количество беременностей в сравнении с исследуемыми из 2-й подгруппы ($p=0,021$). По другим параметрам оценки фертильности они не различались. Анализируя хирургический анамнез участниц исследования, мы определили, что у 6 из 117 (5,1%) были операции на органах малого таза: гистерэктомия — у 4 респонденток из 1-й подгруппы (7,1%) и у 2 (3,3%) — из 2-й подгруппы; гистерэктомия и односторонняя овариэктомия были проведены одной женщине из 1-й подгруппы (1,8%), гистерэктомия и двусторонняя овариэктомия — также одной участнице исследования (1,8%) из 1-й подгруппы. Важно, что 6 из 117 женщин (5,1%) ответили положительно на вопрос «Есть ли у вас симптомы менопаузы?». Чаще всего в структуре менопаузальных жалоб отмечались так называемые приливы. В ходе опроса женщин просили оценить свое самочувствие по шкале дефицита эстрогенов. Средний итоговый балл по шкале MRS в 1-й и 2-й подгруппе статистически значимо не различался ($p=0,366$), что говорит о незначительности симптомов дефицита эстрогенов у молодых женщин. 4 участницы из 117 (3,4%) сообщили о вторичной аменорее, что соответствовало критериям диагностики ПНЯ: олиго/аменорея в течение 4 мес, концентрация ФСГ более 25 МЕ/л [2]. Частота встречаемости СОР с учётом КАФ составила 12,9% (117 из 907 женщин).

Сибирь — уникальный регион, где с XVII века в сходных географических и социально-экономических условиях проживало европеоидное и азиатское население. Основными этническими группами Восточной Сибири являются русские (европеоиды) и буряты (азиаты). Распределение по расовому признаку в группе женщин с СОР было следующим: европеоиды — 61 человек (52,5%), азиатки и метисы — 37 (31,4%) и 19 (16,1%) человек соответственно. Суммарная частота европеоидов со сниженным КАФ составила 10,7% (62/579); азиатов — 14,9% (37/248); метисов — 23,7% (19/80). По результатам сравнения выборок между собой принадлежность женщины к определённой этнической группе (азиаты/европеоиды) не влияла на частоту патологии и составила $p=0,345$.

Принимая во внимание, что, по данным литературы, АМГ является самым ранним предиктором снижения овариального резерва и его величина не меняется в течение менструального цикла, мы также оценили этот показатель (см. табл. 1). Среднее значение АМГ в группе с СОР составило $1,31 \pm 0,79$ нг/мл. Значение АМГ в этой группе ($n=117$) в целом было не низким, но приближалось к пороговым значениям не включения в программу ВРТ в РФ. В приказе №803н (приложение к приказу №1) [14] теперь чётко прописаны параметры овариального резерва, при которых проводить ВРТ нецелесообразно. Ограничениями для программы ЭКО и переноса криоконсервированных эмбрионов является снижение овариального резерва (концентрация АМГ $<1,2$ нг/мл, КАФ <5 суммарно в обоих яичниках).

Учитывая концентрацию АМГ, мы решили разделить основную группу на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 56 женщин из 117 (47,8%), у которых концентрация АМГ была ниже 1,2 нг/мл. Во 2-ю подгруппу вошли респондентки с концентрацией АМГ выше 1,2 нг/мл — 61/117 человек (52,2%). Средняя концентрация АМГ у женщин 1-й подгруппы составила $0,53 \pm 0,43$ нг/мл, что значительно ниже, чем у пациенток 2-й подгруппы с таким же КАФ в яичниках: $2,72 \pm 1,47$ нг/мл соответственно ($p=0,000$). Средняя концентрация ФСГ в группе женщин с СОР составила $8,22 \pm 13,82$ МЕ/мл, что находится в рамках референсных значений. Концентрация ФСГ в 1-й подгруппе составила $12,14 \pm 20,28$ МЕ/мл, во 2-й подгруппе — $5,91 \pm 3,58$ МЕ/мл, статистическое значимое различие значений $p=0,033$ (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании женщины не различались возрастом менархе, длительностью и объёмом менструального кровотечения, в отличие от других работ [15]. Однако в обеих подгруппах у женщин отмечены нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, наиболее частой жалобой были так называемые приливы, что сопоставимо с ранее опубликованными данными [16, 17].

Женщины из 1-й подгруппы имели большее количество беременностей, чем респондентки из 2-й подгруппы. Это подтверждает данные работы [18], в которой указано, что одним из основных причин снижения овариального резерва является высокий паритет. В исследовании филиппинских коллег [19] были схожие результаты: женщины с более высоким паритетом имели более низкую концентрацию АМГ, чем нерожавшие женщины, вне зависимости от менархе, индекса массы тела и курения.

Согласно ранее проведённым исследованиям, частота встречаемости низкого КАФ как одного из признаков СОР варьирует от 5,6 до 35,1% и остаётся предметом дискуссий [19, 20]. В нашем исследовании частота встречаемости низкого КАФ составила 12,9% (117/907 женщин). Принадлежность к определённой этнической группе не имела статистически значимых различий. Снижение овариального резерва по данным УЗИ (КАФ ≤ 5) сочеталось с неоднородностью лабораторных показателей, используемых для диагностики СОР. У 52,2% женщин концентрация АМГ была более 1,2 нг/мл, а ФСГ — в пределах возрастной нормы. При снижении концентрации АМГ параллельно повышалась концентрация ФСГ, что соответствовало данным других исследователей [3]. При этом количество фолликулов в яичниках статистически значимо не различалось. Некоторые авторы на сегодняшний день выделяют несколько стадий снижения овариального резерва в зависимости от концентрации ФСГ, фертильности и менструального цикла. Так, СОР подразделяют на три прогрессирующих стадии: скрытую, биохимическую и явную недостаточность яичников [3]. Таким образом, ПНЯ считается конечной стадией СОР с концентрацией ФСГ >40 МЕ/л. Выявлено, что только у 4 участниц из 117 (3,4%) имелись все критерии диагностики ПНЯ: олиго/аменорея в течение 4 мес, концентрация ФСГ более 25 МЕ/л.

В мировом сообществе существует стратификация POSEIDON, эта система позволяет идентифицировать пациенток с плохим прогнозом и отнести их в одну из четырёх групп женщин с «ожидаемым» или «неожиданным» нарушением реакции яичников на соответствующую стимуляцию. Стратификация основана на возрасте женщины, маркерах овариального резерва, чувствительности яичников к экзогенному гонадотропину и количестве извлечённых яйцеклеток. В соответствии с этими критериями выделено четыре группы пациенток с низким прогнозом:

- группа 1 — пациентки в возрасте <35 лет с адекватными параметрами овариального резерва (КАФ ≥ 5 или концентрация АМГ $\geq 1,2$ нг/мл);
- группа 2 — пациентки ≥ 35 лет с адекватными параметрами овариального резерва (КАФ >5 или концентрация АМГ $\geq 1,2$ нг/мл);
- группа 3 — пациентки <35 лет с плохими параметрами овариального резерва (КАФ <5 или концентрация АМГ $<1,2$ нг/мл);

- группа 4 — пациентки старше 35 лет с плохими параметрами овариального резерва (КАФ <5 или концентрация АМГ <1,2 нг/мл).

При нынешней мировой тенденции к поздней реализации репродуктивной функции в программы BPT чаще включают пациенток 4-й группы POSEIDON, что составляет более 50% от общей популяции POSEIDON в некоторых центрах, тогда как пациентки 3-й группы — всего около 10% [21]. По результатам измерения концентрации АМГ и КАФ, полученным в нашем исследовании, женщины 1-й подгруппы со средним возрастом $35,75 \pm 3,16$ года соотносятся с данными 4-й группы, а пациентки 2-й подгруппы со средним возрастом $34,47 \pm 4,36$ лет — с данными 3-й группы стратификации POSEIDON.

Мы считаем, что на основании ультразвукового критерия снижения овариального резерва можно выделить группу риска женщин, угрожаемых по развитию ПНЯ. Тем не менее обследование пациентки на наличие СОР должно быть комплексным, с учётом клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных методов.

Преимуществом нашей работы является впервые проведённое в Сибирском регионе кросс-секционное исследование на неселективной выборке с учётом этнической принадлежности. У авторов не было цели выяснить, по каким причинам у некоторых женщин при малом КАФ сохраняется хорошая концентрация АМГ и ФСГ, что способствовало бы повышению нашего интереса к этому явлению. Недостаток работы — формирование группы пациенток на основании одного критерия снижения овариального резерва — КАФ. В то же время метод УЗИ полезен своей простотой и неинвазивностью и позволяет составить план ведения таких пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средний возраст женщин с признаками сниженного овариального резерва в Восточной Сибири составил $35,75 \pm 3,16$ года. Высокий паритет в анамнезе и укорочение менструального цикла характерны для пациенток с концентрацией антимюллера гормона менее 1,2 нг/мл. Частота встречаемости низкого количества антральных фолликулов по результатам кросс-секционного исследования женщин в регионе Восточной Сибири составила 12,9% и не зависела от этнической принадлежности. Лишь 3,4% женщин имели все критерии преждевременной недостаточности яичников. При снижении концентрации антимюллера гормона менее 1,2 нг/мл отмечено повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона, не соответствующее его уровню при преждевременной недостаточности яичников, что наблюдается у 47,8% женщин неселективной выборки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: концепция и дизайн исследования — Л.В. Сутурина, И.Н. Данусевич; набор и обследование пациентов — Л.М. Лазарева, Я.Г. Наделяева, И.Н. Данусевич, М.Д. Салимова; формирование базы данных и лабораторные тесты — Л.Ф. Шолохов, М.А. Рашидова; анализ данных и устный перевод — М.Д. Салимова, Е.А. Новикова, А.В. Аталян, Л.В. Сутурина; написание и редактирование текста — М.Д. Салимова, И.Н. Данусевич, Л.В. Сутурина; окончательное утверждение — М.Д. Салимова, И.Н. Данусевич, Л.В. Сутурина.

Authors' contribution. L.V. Suturina and I.N. Danusevich was involved in the concept and design of the study; L.M. Lazareva, Ya.G. Nadel'yeva, I.N. Danusevich, and M.D. Salimova conducted the enrollment and examination of patients; L.F. Sholokhov and M.A. Rashidova created the database and performed the laboratory tests; M.D. Salimova, E.A. Novikova, A.V. Atalyan, and L.V. Suturina performed the data analysis and oral translation; M.D. Salimova, I.N. Danusevich, and L.V. Suturina wrote and edited the text; M.D. Salimova, I.N. Danusevich, and L.V. Suturina provided the final approval. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Публикация осуществлена при поддержке гранта, полученного Научно-исследовательским центром адаптации человека в Арктике, филиалом Федерального исследовательского центра «Кольский научный центр Российской академии наук» (НИЦ МБП КНЦ РАН) на тему «The contribution of reproductive health and the quality of the Arctic environment to the Wellbeing of the Kola Sami», софинансируемого через сквозные фонды Международного арктического научного комитета (IASC) при участии Рабочих групп IASC: по социальным и гуманитарным вопросам (SHWG) и Международной научной инициативы в Российской Арктике (ISIRA).

Funding sources. The publication was supported by the Research Center for Human Adaptation in the Arctic, a branch of the Federal Research Center "Kola Scientific Center of the Russian Academy of Sciences" as the part of research programme "The contribution of reproductive health and the quality of the Arctic environment to the Wellbeing of the Kola Sami", co-founded through International Arctic Science Committee (IASC) with the participation of the IASC Working Groups: Social and Humanitarian Issues (SHWG) and the International Science Initiative in the Russian Arctic (ISIRA).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tal R., Seifer D.B. Ovarian reserve testing: a user's guide // *Am J Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 217, N 2. P. 129–140. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027
2. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L., Davies M., et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency // *Hum Reprod.* 2016. Vol. 31, N 5. P. 926–937. doi: 10.1093/humrep/dew027
3. Jiao X., Meng T., Zhai Y., et al. Ovarian reserve markers in premature ovarian insufficiency: within different clinical stages and different etiologies // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021. Vol. 12. P. 601752. doi: 10.3389/fendo.2021.601752
4. Roeters van Lennep J.E., Heida K.Y., Bots M.L., et al. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Prev Cardiol.* 2016. Vol. 23, N 2. P. 178–186. doi: 10.1177/2047487314556004
5. Rudnicka E., Kruszewska J., Klicka K., et al. Premature ovarian insufficiency — aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation // *Prz Menopauzalny.* 2018. Vol. 17, N 3. P. 105–108. doi: 10.5114/pm.2018.78550
6. Татарчук Т.Ф., Косой Н.В., Тутченко Т.Н. Преждевременная недостаточность яичников: синдром или диагноз // *Репродуктивная эндокринология.* 2017. № 34. С. 16–22. doi: 10.18370/2309-4117.2017.34.16-22
7. Табеева Г.И., Шамилова Н.Н., Жахур Н.А., и др. Преждевременная недостаточность яичников — загадка XXI века // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 12. С. 16–21.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion // *Fertil Steril.* 2015. Vol. 103, N 3. P. e9–e17. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.093
9. Салимова М.Д., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н. Современные представления о клинико-диагностических критериях преждевременной недостаточности яичников (обзор литературы) // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2020. Т. 5, № 6. С. 42–50. doi:10.29413/ABS.2020-5.6.5
10. Yding Andersen C. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle // *Mol Hum Reprod.* 2017. Vol. 23, N 1. P. 16–24. doi: 10.1093/molehr/gaw070
11. Позднякова А.А., Жахур Н.А., Ганичкина М.Б., Марченко Л.А. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 7. С. 26–32.
12. Подзолкова Н.М., Шамугия Н.Л., Борисова М.С., Аншина М.Б. Сравнение эффективности различных протоколов овариальной стимуляции у пациенток со сниженным овариальным резервом // *Проблемы репродукции.* 2019. Т. 25, № 3. С. 91–98. doi: 10.17116/repro20192503191
13. <https://mz.mosreg.ru/> [Internet]. Клинические рекомендации — Женское бесплодие — 2021-2022-2023 (24.06.2021) — Утверждены Минздравом РФ. Доступ по ссылке: <https://mz.mosreg.ru/dokumenty/informaciya/klinicheskie-rekomendacii/02-08-2021-11-12-30-zhenskoe-besplodie>
14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74676088/>
15. Bragg J.M., Kuzawa C.W., Agustin S.S., et al. Age at menarche and parity are independently associated with anti-müllerian hormone, a marker of ovarian reserve, in Filipino young adult women // *Am J Hum Biol.* 2012. Vol. 24, N 6. P. 739–745. doi: 10.1002/ajhb.22309
16. Салимова М.Д., Наделяева Я.Г. Преждевременная недостаточность яичников в популяционной выборке женщин прибайкальского региона: распространённость и возрастные особенности // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2020. Т. 5, № 6. С. 37–41. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.4
17. Semenova N., Madaeva I., Bairova T., et al. Lipid peroxidation depends on the clock 3111T/C gene polymorphism in menopausal women with insomnia // *Chronobiol Int.* 2019. Vol. 36, N 10. P. 1399–1408. doi: 10.1080/07420528.2019.1647436
18. Tkachenko L.V., Gritsenko I.A., Tikhaeva K.Yu., et al. Assessment of risk factors and prediction of premature ovarian failure // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022. Vol. 16, N 1. С. 73–80. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.273
19. Vincent A.J., Laven J.S. Early menopause/premature ovarian insufficiency // *Semin Reprod Med.* 2020. Vol. 38, N 4–05. P. 235–236. doi: 10.1055/s-0041-1722924
20. Patrizio P., Vaiarelli A., Levi Setti P.E., et al. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics // *Reprod Biomed Online.* 2015. Vol. 30, N 6. P. 581–592. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.03.002
21. Roque M., Haahr T., Esteves S.C., Humaidan P. The POSEIDON stratification — moving from poor ovarian response to low prognosis // *JBRA Assist Reprod.* 2021. Vol. 25, N 2. P. 282–292. doi: 10.5935/1518-0557.20200100

REFERENCES

1. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):129–140. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027
2. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–937. doi: 10.1093/humrep/dew027
3. Jiao X, Meng T, Zhai Y, et al. Ovarian reserve markers in premature ovarian insufficiency: within different clinical stages and different etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:601752. doi: 10.3389/fendo.2021.601752
4. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, et al. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(2):178–186. doi: 10.1177/2047487314556004
5. Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, et al. Premature ovarian insufficiency — aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny.* 2018;17(3):105–108. (In Russ). doi: 10.5114/pm.2018.78550

6. Tatarчук ТФ, Косои НВ, Тутченко ТН. Premature ovarian insufficiency: a syndrome or diagnosis. *Reproductive Endocrinology*. 2017;(34):16–22. (In Russ). doi: 10.18370/2309-4117.2017.34.16-22
7. Tabeyeva GI, Shamilova NN, Zhakhur NA, et al. Premature ovarian failure is an enigma of the 21st century. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;(12):16–21. (In Russ).
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e9–e17. (In Russ). doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.093
9. Salimova MD, Nadelyaeva YaG, Danusevich IN. Modern concepts of clinical and diagnostic criteria for premature ovarian failure (literature review). *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2020;5(6):42–50. (In Russ). doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.4
10. Yding Andersen C. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle. *Mol Hum Reprod*. 2017;23(1):16–24. doi: 10.1093/molehr/gaw070
11. Pozdnyakova AA, Zhakhur NA, Ganichkina MB, Marchenko LA. Novelty in the treatment of infertility in premature ovarian failure. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;(7):26–32. (In Russ).
12. Podzolkova NM, Shamugia NL, Borisova MS, Anshina MB. Comparison of the effectiveness of various stimulation protocols in patients with reduced ovarian reserve. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(3):91–98. (In Russ). doi: 10.17116/repro20192503191
13. <https://mz.mosreg.ru/> [Internet]. *Clinical recommendations — Female infertility — 2021–2022–2023 (06/24/2021) — Approved by the Ministry of Health of the Russian*. Available from: <https://mz.mosreg.ru/dokumenty/informaciya/klinicheskie-rekomendacii/02-08-2021-11-12-30-zhenskoe-besplodie> (In Russ).
14. *Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 803n dated July 31, 2020 «O porjadke ispol'zovanija vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij, protivopokazanijah i ogranichenijah k ih primeneniju»*. Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74676088/> (In Russ).
15. Bragg JM, Kuzawa CW, Agustin SS, et al. Age at menarche and parity are independently associated with anti-müllerian hormone, a marker of ovarian reserve, in Filipino young adult women. *Am J Hum Biol*. 2012;24(6):739–745. doi: 10.1002/ajhb.22309
16. Salimova MD, Nadelyaeva YaG. Premature ovarian insufficiency in a popular sample of women in the pribaykalsky region: prevalence and age features. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2020;5(6):37–41. (In Russ). doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.4
17. Semenova N, Madaeva I, Bairova T, et al. Lipid peroxidation depends on the clock 3111T/C gene polymorphism in menopausal women with insomnia. *Chronobiol Int*. 2019;36(10):1399–1408. doi: 10.1080/07420528.2019.1647436
18. Tkachenko LV, Gritsenko IA, Tikhaeva KYu, et al. Assessment of risk factors and prediction of premature ovarian failure. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):73–80. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.273
19. Vincent AJ, Laven JS. Early menopause/premature ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med*. 2020;38(4-05):235–236. doi: 10.1055/s-0041-1722924
20. Patrizio P, Vaiarelli A, Levi Setti PE, et al. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(6):581–592. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.03.002
21. Roque M, Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. The POSEIDON stratification — moving from poor ovarian response to low prognosis. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(2):282–292. doi: 10.5935/1518-0557.20200100

ОБ АВТОРАХ

***Мадинабону Долимжон кизи Салимова**, младший научный сотрудник; адрес: Россия, 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16; ORCID: <https://orcid.org/0000-00032-1432-4239>; eLibrary SPIN: 6284-3561; e-mail: madinochka.salimova@mail.ru

Ирина Николаевна Данусевич, д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>; eLibrary SPIN: 6289-3358; e-mail: irinaemails@gmail.com

Яна Геннадьевна Наделяева, к.м.н., научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>; eLibrary SPIN: 7766-5841; e-mail: ianadoc@mail.ru

Людмила Михайловна Лазарева, к.м.н., научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>; eLibrary SPIN: 7056-7495; e-mail: lirken_@mail.ru

Алина Валерьевна Аталян, к.б.н., старший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>; eLibrary SPIN: 3975-8304; e-mail: atalyan@sbamsr.irk.ru

AUTHORS INFO

***Madinabonu D. Salimova**, junior research associate; address: 16 Timirjazeva street, 664003, Irkutsk, Russia; ORCID: <http://orcid.org.0000-00032-1432-4239>; eLibrary SPIN: 6284-3561; e-mail: madinochka.salimova@mail.ru

Irina N. Danusevich, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>; eLibrary SPIN: 6289-3358; e-mail: irinaemails@gmail.com

Yana G. Nadelyaeva, Cand. Sci. (Med.), research associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>; eLibrary SPIN: 7766-5841; e-mail: ianadoc@mail.ru

Lyudmila M. Lazareva, Cand. Sci. (Med.), research associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>; eLibrary SPIN: 7056-7495; e-mail: lirken_@mail.ru

Alina V. Atalyan, Cand. Sci. (Biol.), senior research associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>; eLibrary SPIN: 3975-8304; e-mail: atalyan@sbamsr.irk.ru

Евгения Анатolieвна Новикова,

младший научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9353-7928>;
eLibrary SPIN: 8473-7941;
e-mail: europe411@mail.ru

Леонид Федорович Шолохов, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>;
eLibrary SPIN: 4138-8991;
e-mail: lfshol@mail.ru

Мария Александровна Рашидова, к.б.н., научный сотрудник;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>;
eLibrary SPIN: 1361-0840;
e-mail: rashidovama@mail.ru

Лариса Викторовна Сутурина, д.м.н., профессор,

главный научный сотрудник;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6271-7803>;
eLibrary SPIN: 9419-0244;
e-mail: lsuturina@mail.ru

Evgenia A. Novikova,

junior research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9353-7928>;
eLibrary SPIN: 8473-7941;
e-mail: europe411@mail.ru

Leonid F. Sholokhov, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>;
eLibrary SPIN: 4138-8991;
e-mail: lfshol@mail.ru

Maria A. Rashidova, Cand. Sci. (Biol.), research associate;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>;
eLibrary SPIN: 1361-0840;
e-mail: rashidovama@mail.ru

Larisa V. Suturina, Dr. Sci. (Med.), professor,

chief research associate;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6271-7803>;
eLibrary SPIN: 9419-0244;
e-mail: lsuturina@mail.ru

*Автор, ответственный за публикацию / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106008>

Оценка экскреции фтора из организма детей при различных уровнях воздействия выбросов производства алюминия

Н.В. Ефимова¹, Л.Г. Лисецкая¹, М.Ф. Савченков^{1,2}¹ Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Ангарск, Российская Федерация;² Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Для оценки риска развития нарушений, вызванных избытком или недостатком фтора, важно иметь информацию об уровнях экспозиции и выведения фтора из организма при различных путях поступления.

Цель. Выявить особенности экскреции фторид-иона у детей, проживающих в зонах воздействия выбросов производства алюминия.

Материал и методы. Сформированы две группы наблюдения из детей, проживающих на территориях размещения производств алюминия Иркутской области: 245 детей, подвергающихся высокому уровню экспозиции соединениями, и 148 — подвергающихся низкому уровню экспозиции. Контрольная группа состояла из 155 детей, проживающих в городах, не имеющих на своей территории промышленных источников эмиссии фтора. В качестве биосубстрата, отражающего уровень экскреции, использованы суточные пробы мочи. Содержание фторид-иона анализировали потенциометрическим методом с применением фторселективного электрода. Сравнение арифметических средних проведено с помощью t-критерия Стьюдента, медиан — с использованием U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Корреляционная связь с возрастом оценена по коэффициенту Спирмена.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что экскреция фторид-иона с мочой у детей, проживающих в промышленных центрах Иркутской области, не имеет различий как по средним величинам, так и по доле детей, у которых выведение превышает референсные региональные значения. Сравнительная оценка выведения фторид-иона у исследуемых с наибольшим содержанием токсиканта в зависимости от уровня экспозиции показала, что в моче детей, вошедших в подгруппу с высокой экспозицией, среднее содержание фторид-иона выше, чем в контрольной группе, в 1,4 раза ($p < 0,001$). Максимальные величины выведения фторид-иона у детей, проживающих в зонах влияния выбросов крупных предприятий по производству алюминия, в 2,4 раза выше максимума в неэкспонированной группе.

Заключение. Выведение фторид-иона с мочой у детей, проживающих в промышленных центрах, не только связано с уровнем ингаляционной экспозиции, но и имеет обратную зависимость от возраста.

Ключевые слова: фтор; экскреция; детское население; ингаляционное воздействие.

Как цитировать:

Ефимова Н.В., Лисецкая Л.Г., Савченков М.Ф. Оценка экскреции фтора из организма детей при различных уровнях воздействия выбросов производства алюминия // Экология человека. Т. 29, № 7. С. 599–607. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106008>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106008>

Fluorine excretion in children at various levels of exposure to emissions from aluminum production

Natalia V. Efimova¹, Lyudmila G. Lisetskaya¹, Mikhail F. Savchenkov^{1,2}

¹ East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russian Federation;

² Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: To assess the risk of development of disorders caused by excess or lack of fluorine, information regarding the levels of exposure and excretion of fluorine by various routes of intake is important.

AIM: To determine the features of fluoride ion excretion in children exposed to different levels of fluorine compounds contained in emissions from aluminum production.

MATERIAL AND METHODS: Observation groups were formed from 245 and 148 people exposed to high and low levels of fluorine compounds, respectively. For comparison, a control group of 155 children living in cities who had no industrial sources of fluorine emission in their territory was created. Daily urine samples, which reflect the level of excretion, were used as a biomaterial. Analysis of fluoride ion content was conducted using the potentiometric method with a fluorine selective electrode. Means were compared using Student's t-test, whereas medians were compared using the Mann–Whitney U test with Bonferroni correction. Correlation with age was assessed using the Spearman coefficient.

RESULTS: No significant differences in the average urinary excretion of fluorine and proportion of children whose excretion exceeds the reference regional levels were observed among children living in the industrial centers of the Irkutsk region. A comparative assessment of fluorine excretion among children with the highest toxicant content showed that those in the high-exposure subgroup had a 1.4 times higher average fluorine content compared to the control group ($p < 0.001$). The maximum values of fluoride ion excretion in children living in the areas affected by emissions from large aluminum production enterprises are 2.4 times higher than the maximum in the unexposed group.

CONCLUSION: Fluoride ion excretion via urine in children living within industrial centers was directly associated with the level of inhalation exposure but inversely associated with age.

Keywords: fluorine; excretion; children; inhalation exposure.

To cite this article:

Efimova NV, Lisetskaya LG, Savchenkov MF. Fluorine excretion in children at various levels of exposure to emissions from aluminum production. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(7):599–607. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106008>

Received: 06.04.2022

Accepted: 08.08.2022

Published online: 25.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

Производство алюминия служит мощным источником загрязнения окружающей среды фтористыми соединениями, которые способны к межсредовым переходам и одновременному загрязнению целого ряда объектов (атмосферный воздух, почва, вода, пищевые продукты). Одним из элементов системы минимизации риска может служить мониторинг за содержанием токсиканта в окружающей среде и биологических материалах. Считается, что воздействие фтора имеет как краткосрочные, так и долгосрочные последствия, особенно когда происходит в критические моменты развития. В ряде работ [1–3] показан нейротоксический эффект воздействия фтора, проявляющийся в том числе снижением интеллекта. Установлено [4–7], что хроническое воздействие даже низких концентраций фтора может привести к пожизненному дефициту интеллекта, а также к проблемам с психическим здоровьем в будущем. Хотя существует мнение, что фторирование воды снижает риск кариеса зубов, доказано, что фтор тропен к костной системе и при избытке поступления приводит к флюорозу. Для того, чтобы оценивать риск развития нарушений, вызванных избытком или недостатком фтора, важно иметь информацию об уровнях экспозиции и выведения этого элемента при различных путях поступления в организм. В настоящее время убедительно показано, что у детей уровень удержания фтора выше, чем у взрослых: взрослые обычно сохраняют 50–60% поступившего фтора, в то время как младенцы и дети — примерно 80–90% [5]. У детей концентрация фторид-иона в моче ниже, скорее всего, из-за включения фтора в растущий скелет [1, 8]. Экскреция фтора происходит в основном с мочой, где его концентрация формируется за счет недавней абсорбции и высвобождения в результате непрерывного ремоделирования костной ткани [8].

Несмотря на довольно большое количество работ, посвящённых данной проблеме, основное внимание исследователей уделяется поступлению фтора в организм с питьевой водой [1, 2, 4, 9]. Вместе с тем большие группы населения, проживающие в зоне влияния промышленных объектов, подвергаются ингаляционному воздействию данного токсиканта [10–12]. Вследствие того, что фтор и его соединения обладают узким диапазоном физиологического оптимума, проблема воздействия указанных ингредиентов на здоровье населения требует углублённого изучения.

Цель работы. Выявить особенности экскреции фторид-иона у детей, проживающих в зонах воздействия выбросов производства алюминия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены в Иркутской области, на территориях, характеризующихся низким природным содержанием фтора как в почве, так и в подземных

и поверхностных водах [13, 14]. В связи с этим основными источниками поступления соединений фтора в объекты среды обитания являются предприятия по производству алюминия. В городах Братске и Шелехове длительное время функционируют два крупных алюминиевых завода, а в городе Тайшете с 2003 года функционировала опытно-экспериментальная установка небольшой мощности. Ранее нами достаточно подробно рассмотрены уровни загрязнения объектов окружающей среды в указанных городах и рассчитаны риски для здоровья населения в указанных населённых пунктах [15–17]. В зоны, находящиеся под воздействием высоких уровней фтора и его соединений, включены территории Центрального округа г. Братска и г. Шелехова, удалённые от промплощадок алюминиевых заводов на 1,5–9,0 км. Коэффициенты опасности (НҚ), рассчитанные по среднегодовым концентрациям в атмосферном воздухе на постах наблюдения Управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды Иркутской области, составили: по гидрофториду — 1,5–1,7, по твёрдым фторидам — 0,2–0,5. К зонам с низким уровнем воздействия отнесены Падунский округ г. Братска, удалённый от промплощадки на 20–25 км, и г. Тайшет, в которых НҚ по гидрофториду и твёрдым фторидам составили 0,3–0,4 и 0,1–0,2.

Опираясь на результаты исследований [15–17], случайным образом сформированы 2 группы из детей, проживающих на территориях размещения производств алюминия Иркутской области: 245 детей, подвергающихся высокому уровню экспозиции соединениями фтора; 148 — подвергающихся низкому уровню экспозиции. Контрольная группа включала 155 детей, проживающих в городах, которые не имеют на своей территории промышленных источников эмиссии фтора (Саянск и Ангарск).

Критерии включения в группы: рождение и постоянное (не менее 350 дней в году) проживание в изучаемых городах, возраст 5–15 лет, информированное согласие родителей/опекунов. Критерий исключения — использование фторсодержащих лекарственных препаратов и БАДов, зубной пасты с фтором.

Группы не имели различий в распределении детей по полу (51–52% девочек и 48–49% мальчиков).

Медико-биологические исследования проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации (2013 год), с Национальным стандартом РФ (ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований и выполнено при наличии письменного информированного добровольного согласия от законных представителей детей.

В качестве биосубстрата, отражающего уровень экскреции, использованы суточные пробы мочи. Анализ содержания фторид-иона проводили на приборе «Мультитест ИПЛ-211» потенциометрическим методом с использованием фторселективного электрода в комплекте

Таблица 1. Содержание фторид-иона в моче детей в зависимости от уровня экспозиции, мкмоль/л**Table 1.** The content of fluoride ion in the urine of children, depending on the level of exposure, $\mu\text{mol/l}$

Уровень экспозиции в группе Group exposure level	<i>n</i>	М (ДИ) M (CI)	St.dev	Kvar	<i>m</i>	<i>p</i>
Высокая / High	245	39,7 (36,7–42,8)	24,1	60,7	1,5	0,159
Низкая / Low	148	38,5 (35,0–42,1)	21,5	55,8	1,8	0,472
Контроль / Control	155	36,9 (34,4–39,6)	16,4	44,4	1,3	—

Примечание: статистическая значимость различий значений (*p*) с контролем оценена по *t*-критерию Стьюдента.

Note: The statistical significance of differences in values (*p*) with control was assessed by Student's *t*-test.

с рН-метром в соответствии с МУК 4.1.773-99. За уровень нормального содержания F^- в моче взяли региональную референсную величину — 35,2 мкмоль/л [18].

Статистическая обработка данных проведена с помощью автоматизированной программы Statistica v. 10. Характер распределения первичных данных проверен методом Шапиро–Уилка. В связи с параметрическим распределением аналитических параметров в группах с различным уровнем экспозиции величины представлены в виде арифметических средних с 95-процентным доверительным интервалом — М (ДИ), стандартного отклонения (St.dev.) и ошибки среднего (*m*), сравнение с контрольной группой проведено с помощью *t*-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони (критический уровень значимости $p=0,0253$). В подгруппах, сформированных по возрастному принципу, распределение данных не подчинялось параметрическому закону, поэтому средние групповые характеристики, кроме указанных выше, включали медиану и 1 и 3-й квартили (Me [Q1; Q3]), сравнение проведено по *U*-критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони ($p=0,008$). Для выявления вариабельности рядов наблюдения в группах использован коэффициент вариации (Kvar). Корреляционная связь с возрастом оценена по коэффициенту Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание фторид-иона в моче у детей в зависимости от уровня воздействия представлено в табл. 1.

Средние групповые величины экскреции фторид-иона не имели статистически значимых различий, однако следует отметить значительную вариацию концентраций

в экспонированных группах. Так, в группе со сравнительно высоким уровнем воздействия выбросов, содержащих соединения фтора, коэффициент вариации составил 60,7%, с низким — 55,8%. В связи с этим определённый интерес представляла сравнительная оценка выведения фторид-иона у детей с наибольшим содержанием токсиканта в зависимости от уровня экспозиции, для чего рассмотрели концентрации фторид-иона в моче детей, вошедших в 4-е квартили. В подгруппах с высокой и низкой экспозициями средние концентрации фторид-иона выше, чем в контрольной, в 1,4 ($p < 0,001$) и 1,2 раза ($p=0,045$) соответственно (табл. 2). Максимальные из зарегистрированных величин составили в группе с высокой экспозицией 209 мкмоль/л, а с низкой — 144,7 мкмоль/л, что в 2,4 и 1,7 раза выше максимума в контрольной группе. При сравнении уровней экскреции фторид-иона между экспонированными подгруппами статистически значимых различий не выявлено ($p=0,250$).

Результаты оценки экскреции по отдельным возрастным подгруппам среди детей, подвергающихся высокой экспозиции, и в контрольной группе представлены в табл. 3. Во всех возрастных подгруппах неэкспонированных фтором детей его выведение не имело различий: медиана колебалась от 28,0 (23,1–38,3) мкмоль/л в возрастной подгруппе 9–11 лет до 38,1 (26,0–46,3) мкмоль/л в группе 7–8 лет. Среди детей с высокой экспозицией вариабельность экскреции фтора значительно больше: минимальное значение медианы — 26,6 (19,8–41,5) мкмоль/л в группе 9–11 лет, максимальное — 47,2 (34,1–73,6) мкмоль/л — в группе 7–8 лет. Выявлена статистическая значимость различий экскреции фторид-иона у экспонированных детей по возрастным группам: 7–8/5–6 лет —

Таблица 2. Содержание фторид-иона в моче детей, вошедших в 4-й квартиль, в зависимости от уровня экспозиции, мкмоль/л**Table 2.** The content of fluoride ion in the urine of children included in the 4th quartile, depending on the level of exposure, $\mu\text{mol/l}$

Уровень экспозиции в группе Group exposure level	<i>n</i>	М (ДИ) M (CI)	St.dev	Kvar	<i>m</i>	<i>p</i>
Высокая / High	62	72,4 (66,4–78,5)	23,72	32,75	3,01	0,000
Низкая / Low	38	66,9 (60,0–73,7)	20,78	31,07	3,37	0,045
Контроль / Control	41	58,9 (54,8–62,9)	12,91	21,93	2,02	—

Примечание: статистическая значимость различий значений (*p*) с контролем оценена по *t*-критерию Стьюдента.

Note: The statistical significance of differences in values (*p*) with control was assessed by Student's *t*-test.

Таблица 3. Содержание фторид-иона в моче детей в зависимости от возраста, мкмоль/л**Table 3.** Fluoride ion content in the urine of children according to age, $\mu\text{mol/L}$

Группы (возраст, лет) Groups (age, years)	<i>n</i>	М (ДИ) M (CI)	Me [Q1; Q3]	St.dev
<i>Контроль / Control</i>				
5–6	71	39,6 (35,5–43,7)	35 [27,1; 46,6]	17,7
7–8	10	37,2 (28,9–45,50)	38,1 [26,0; 46,3]	13,3
9–11	31	31,0 (27,1–34,9)	28,0 [23,1; 38,3]	11,0
12–15	29	36,7 (30,6–42,8)	35,0 [26,2; 43,1]	16,8
<i>Экспонированная / Exposed</i>				
5–6	83	38,5 (34,0–43,1)	32,3 [21,2; 53,2]*	21,1
7–8	51	56,1 (48,4–63,6)	47,2 [34,1; 73,6]	27,6
9–11	84	32,7 (27,5–37,9)	26,6 [19,8; 41,5]*	24,2
12–15	32	40,1 (32,8–47,4)	35,5 [26,3; 50,7]*	21,0

Примечание: статистическая значимость различий значений (*p*) по возрастным группам оценена по U-критерию Манна–Уитни.

* статистически значимые различия в экспонированных возрастных группах: 7–8/5–6 — $p < 0,001$; 7–8/9–11 — $p < 0,001$; 7–8/12–15 — $p = 0,002$.

Note: Statistically significant differences in the values (*p*) according to age groups were assessed using the Mann–Whitney U test.

* Statistically significant differences in the exposed age groups: 7–8/5–6 ($p < 0.001$); 7–8/9–11 ($p < 0.001$); 7–8/12–15 ($p = 0.002$).

$p < 0,001$; 7–8/9–11 лет — $p < 0,001$; 7–8/12–15 лет — $p = 0,002$. Выявленная закономерность свидетельствует, что при длительном высоком воздействии фтора происходит увеличение выведения фторид-иона с мочой к 7–8 годам, а затем — к пубертатному периоду (в период активного роста детей фтор аккумулируется в организме и его концентрация в моче снижается).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют, что экскреция фторид-иона с мочой у детей, проживающих в промышленных центрах Иркутской области, не имеет различий как по средним величинам, так и по доле детей, у которых выведение превышает референсные региональные значения. При индивидуальной оценке выведения F^- отмечено, что доля детей с экскрецией выше региональной референсной величины в экспонированной группе составила $45,7 \pm 3,2\%$, в группе с низкой экспозицией — $43,9 \pm 4,1\%$, а в контрольной — $47,7 \pm 4,0\%$. В группе детей, проживающих вблизи предприятий по производству алюминия, среднее содержание фторид-иона в моче составляет 39,7 (36,7–42,8) мкмоль/л, максимальное — 209 мкмоль/л. Исследование, проведенное Н.В. Зайцевой с соавт. [19], показало, что в зоне воздействия выбросов алюминиевого завода у детей в возрасте 5–10 лет среднее содержание F^- в моче составило $0,955 \text{ мг/дм}^3$ (50,3 мкмоль/л). У 224 детей 4–7 лет, проживающих на территории, экспонированной выбросами производства глинозёма, которые содержат соединения фтора, экскреция фторид-иона с мочой находилась на уровне $0,588 \text{ мг/дм}^3$ (30,9 мкмоль/л) [20].

В качестве одного из возможных источников эмиссии фтора в окружающую среду можно рассматривать местные предприятия теплоэнергетики, работающие на угле. Подобные факты приведены в некоторых работах [21, 22]. Однако более значимыми источниками следует считать предприятия по производству алюминия, высокие трубы которых могут приводить не только к локальному загрязнению объектов среды обитания, но и к региональному переносу на десятки километров [10]. Ранее [23] нами показано, что суточное поступление фтористых соединений из почвы в г. Братске для взрослых в среднем за изучаемый период оценивается в 0,4 мг/кг в сутки, что равно 19% от необходимой среднесуточной дозы фтора, для детей — 1 мг/кг в сутки (67% от необходимой среднесуточной дозы фтора). Доля лиц с высоким содержанием фтора в волосах составляет 12% от числа обследованных. Отметим, что эти величины ниже, чем дозы у детей, подверженных поступлению фтора с водой на территориях природных геохимических аномалий. У этих детей выявлены признаки нарушения развития костной системы и психоневрологического развития [1, 4, 24]. Наибольшие дозы поступления характерны для территорий, расположенных в непосредственной близости от источника выбросов, для детей это — 1,3 мг/кг в день. Для детского населения г. Тайшета доза поступления оценивалась в 0,5 мг/кг в день (33%). На примере г. Братска установлено, что у подростков, родившихся и постоянно проживающих на расстоянии 8–12 км от промышленной площадки завода, концентрация фтора в волосах составила $97,0 \pm 3,2 \text{ мг/кг}$, что в 2 раза выше, чем у жителей удалённого на 20–25 км от завода Падунского

округа г. Братска, и в 9 раз выше, чем у лиц группы сравнения [23].

Проведённый нами анализ экскреции с мочой фтора, поступающего преимущественно ингаляционным путем, по отдельным возрастным группам (от 5 до 15 лет) выявил следующие особенности. Как среди детей, подвергающихся высокой фтористой нагрузке, так и среди проживающих на территориях, не имеющих предприятий-источников загрязнения фтором, минимальное выведение выявлено в препубертатном возрасте, а максимальная экскреция зарегистрирована в 7–8 лет. Установлено, что выведение фторид-иона с мочой у детей связано с возрастом и имеет обратную зависимость средней силы, что подтверждено коэффициентом корреляции Спирмена ($r_{sp} = -0,41$; $p = 0,021$). У детей с высоким уровнем ингаляционного воздействия фторсодержащими веществами выявлено, что в возрасте 7–8 лет экскреции фторид-иона статистически значимо выше, чем в других возрастных группах. Вероятно, это связано с меньшей активностью процессов роста опорного аппарата детей в указанный период, что доказано в работах Т.И. Шалиной с соавт. [8] на примере г. Шелехова. В научном обзоре, посвящённом содержанию фтора в воде [9], убедительно показано, что у детей уровень аккумуляции этого элемента, поступающего с питьевой водой, в организме выше, чем у взрослых, что связано с активными процессами роста. Результаты средних оценок возрастной группы 9–11 лет нельзя считать окончательными, так как численность группы наблюдения недостаточна для однозначного вывода. Однако они позволяют определить проблему дальнейшего изучения вопроса включения фтора в растущий скелет. Такие исследования целесообразно проводить, рассматривая динамику развития опорно-двигательного аппарата детей и выведения фторид-иона с учётом критических возрастных периодов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средние уровни экскреции фторид-иона с мочой у детей 5–15 лет, проживающих в промышленных центрах Иркутской области, не имели статистически значимых различий, но превышали региональные референсные значения у 43,9–47,7% обследованных.

Максимальные величины выведения фторид-иона у детей, проживающих в зонах влияния выбросов крупных предприятий по производству алюминия, в 2,4 раза выше максимума в неэкспонированной группе, а среднее содержание в подгруппе, входящей в 4-й квартиль, выше, чем в контрольной, в 1,4 раза.

У детей с высоким уровнем ингаляционного воздействия фторсодержащих веществ выведение фторид-иона с мочой связано с возрастом и имеет обратную зависимость средней силы: в возрасте 7–8 лет экскреция

Ф⁻ статистически значимо выше, чем в возрастных группах 5–6, 9–11 и 12–15 лет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.В. Ефимова — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста; М.Ф. Савченков — общая концепция статьи, редактирование; Л.Г. Лисецкая — химико-аналитические исследования, сбор и обработка данных.

Authors' contribution. N.V. Efimova was involved in the concept and design of research, collection and processing of materials, statistical processing, and text writing; M.F. Savchenkov was involved in the concept and editing of the text; L.G. Lisetskaya was involved in the chemical analysis, collection, and processing of materials. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Публикация осуществлена при поддержке гранта, полученного Научно-исследовательским центром адаптации человека в Арктике, филиалом Федерального исследовательского центра «Кольский научный центр Российской академии наук», на тему «The contribution of reproductive health and the quality of the Arctic environment to the Wellbeing of the Kola Sami», софинансируемого через сквозные фонды Международного арктического научного комитета (IASC) при участии Рабочих групп IASC: по социальным и гуманитарным вопросам (SHWG) и Международной научной инициативы в Российской Арктике (ISIRA). Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований».

Funding sources. The publication was supported by a grant received by the Research Center for Human Adaptation in the Arctic, a branch of the Federal Research Center "Kola Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", on the topic "The contribution of reproductive health and the quality of the Arctic environment to the Wellbeing of the Kola Sami", co-financed through the International Arctic Science Committee (IASC) through funds with the participation of the IASC Social and Humanitarian Working Groups (SHWG) and the International Science Initiative in the Russian Arctic (ISIRA). The work was carried out within the framework of the funds allocated for the implementation of the state task by the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zuo H., Chen L., Kong L., et al. Toxic effects of fluoride on organisms // *Life Sci.* 2018. Vol. 198. P. 18–24. doi: 10.1016/j.lfs.2018.02.001
2. Green R., Rubenstein J., Popoli R., et al. Sex-specific neurotoxic effects of early-life exposure to fluoride: a review of the epidemiologic and animal literature // *Curr Epidemiol Rep.* 2020. Vol. 7, N 4. P. 263–273. doi: 10.1007/s40471-020-00246-1
3. Farmus L., Till C., Green R., et al. Critical windows of fluoride neurotoxicity in Canadian children // *Environ Res.* 2021. Vol. 200. P. 111315. doi: 10.1016/j.envres.2021.111315
4. Choi A.L., Sun G., Zhang, Y., Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: a systematic review and meta-analysis // *Environ Health Perspect.* 2012. Vol. 120, N 10. P. 1362–1368. doi: 10.1289/ehp.1104912
5. Grandjean P., Landrigan P.J. Neurobehavioural effects of developmental toxicity // *Lancet Neurol.* 2014. Vol. 13, N 3. P. 330–338. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70278-3
6. Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review // *Environ Health.* 2019. Vol. 18, N 1. P. 110. doi: 10.1186/s12940-019-0551-x
7. Adkins E.A., Yolton K., Strawn J.R., et al. Fluoride exposure during early adolescence and its association with internalizing symptoms // *Environ Res.* 2022. Vol. 204 (Pt C):112296. doi: 10.1016/j.envres.2021.112296
8. Шалина Т.И., Николаева Л.А., Савченков М.Ф., и др. Загрязнение окружающей среды фтористыми соединениями и их влияние на здоровье детей // *Гигиена и санитария.* 2016. Т. 95, № 12. P. 1133–1137. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-12-1133-1137
9. <https://www.cdc.gov/> [internet]. Water Fluoridation Basics|Community Water Fluoridation |Division of Oral Health| CDC. [cited 01.03.2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/fluoridation/basics/index.htm>.
10. Фрид А.С., Борисочкина Т.И. Фтор: миграционная подвижность в почвах при техногенных загрязнениях // *Агрохимия.* 2019. № 3. С. 65–71. doi: 10.1134/S0002188119030062
11. Вековшина С.А., Клейн С.В., Жданова-Заплесвичко И.Г., Четвёркина К.В. Качество среды обитания и риск здоровью населения, проживающего под воздействием выбросов предприятий цветной металлургии и деревообрабатывающей промышленности // *Гигиена и санитария.* 2018. Т. 97, № 1. С. 16–20. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-1-16-20
12. He L., Tu C., He S., et al. Fluorine enrichment of vegetables and soil around an abandoned aluminium plant and its risk to human health // *Environ Geochem Health.* 2021. Vol. 43, N 3. P. 1137–1154. doi: 10.1007/s10653-020-00568-5
13. Гребенщикова В.И., Кузьмин М.И., Пройдакова О.А., Зарубина О.В. Многолетний геохимический мониторинг истока р. Ангара (сток оз. Байкал) // *Доклады Академии наук.* 2018. Т. 480. № 4. С. 449–454. doi: 10.7868/S0869565218160144
14. Безгодов И.В., Ефимова Н.В., Кузьмина М.В. Качество питьевой воды и риск для здоровья населения сельских террито- рий Иркутской области // *Гигиена и санитария.* 2015. Т. 94. № 2. С. 15–19.
15. Grebenshchikova V.I., Kuzmin M.L., Doroshkov A.A., et al. Chemical contamination of soil on urban territories with aluminium production in the Baikal region, Russia // *Air, soil and water research.* 2021. Vol. 14. P. 1–11. doi: 10.1177/11786221211004114
16. Ефимова Н.В., Горнов А.Ю., Зароднюк Т.С., и др. Комплексная оценка влияния производства алюминия на окружающую среду и население (на примере Байкальского региона) // *Проблемы безопасности окружающей среды; Сентябрь 27–29, 2016; Ереван. Ереван : Издательство: «Гитутюн» НАН РА. С. 78–84.*
17. Ефимова Н.В., Мильникова И.В., Парамонов В.В., и др. Оценка химического загрязнения и риска для здоровья населения Иркутской области // *География и природные ресурсы.* 2016. № 56. С. 99–103. doi: 10.21782/GIPR0206-1619-2016-6(99-103)
18. Ефимова Н.В., Лисецкая Л.Г., Журба О.М., и др. Региональные референсные уровни содержания химических веществ в биосубстратах населения Иркутской области (методические рекомендации). Ангарск : Иркутский институт повышения квалификации работников образования, 2013. 28 с.
19. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Булатова Н.И., Кольдибекова Ю.В. Исследование и оценка нарушений протеомного профиля плазмы крови, обусловленных повышенной концентрацией фторид-иона в моче у детей // *Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО.* 2019. № 7. С. 23–27. doi: 10.35627/2219-5238/2019-316-7-23-27
20. Землянова М.А., Тихонова И.В. Реализация рисков развития заболеваний органов дыхания у детей, подвергающихся воздействию химических факторов экспозиции, связанной с хозяйственной деятельностью субъекта по производству глинозема // *Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО.* 2019. № 11. С. 42–47. doi: 10.35627/2219-5238/2019-320-11-42-47
21. Mikkonen H.G., van de Graaff R., Mikkonen A.T., et al. Environmental and anthropogenic influences on ambient background concentrations of fluoride in soil // *Environ Pollut.* 2018. Vol. 242 (Pt B). P. 1838–1849. doi: 10.1016/j.envpol.2018.07.083
22. Голов В.И., Бурдуковский М.Л., Тимошинов Р.В., и др. Агрогенное и техногенное загрязнение почв дальнего востока фтором. Реальные и мнимые проблемы // *Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук.* 2017. № 2. С. 84–90.
23. Ефимова Н.В., Дорогова В.Б., Журба О.М., Никифорова В.А. Оценка воздействия фтора на детское население Иркутской области // *Медицина труда и промышленная экология.* 2009. № 1. С. 23–26.
24. Rango T., Vengosh A., Jeuland M., et al. Biomarkers of chronic fluoride exposure in groundwater in a highly exposed population // *Sci Total Environ.* 2017. Vol. 596-597. P. 1–11. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.04.021

REFERENCES

- Zuo H, Chen L, Kong M, et al. Toxic effects of fluoride on organisms. *Life Sci.* 2018;198:18–24. doi: 10.1016/j.lfs.2018.02.001
- Green R, Rubenstein J, Popoli R, et al. Sex-specific neurotoxic effects of early-life exposure to fluoride: a review of the epidemiologic and animal literature. *Curr Epidemiol Rep.* 2020;7(4):263–273. doi: 10.1007/s40471-020-00246-1
- Farmus L, Till C, Green R, et al. Critical windows of fluoride neurotoxicity in Canadian children. *Environ Res.* 2021;200:111315. doi: 10.1016/j.envres.2021.111315
- Choi AL, Sun G, Zhang Y, Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2012;120(10):1362–1368. doi: 10.1289/ehp.1104912
- Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):330–338. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70278-3
- Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review. *Environ Health.* 2019;18(1):110. doi: 10.1186/s12940-019-0551-x
- Adkins EA, Yolton K, Strawn JR, et al. Fluoride exposure during early adolescence and its association with internalizing symptoms. *Environ Res.* 2022;204(Pt C):112296. doi: 10.1016/j.envres.2021.112296
- Shalina TI, Nikolaeva LA, Savchenkov MF, et al. Environmental pollution with fluoride compounds and their influence on children health. *Hygiene and Sanitation.* 2016;95(12):1133–1137. (In Russ). doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-12-1133-1137
- <https://www.cdc.gov/> [Internet]. Water Fluoridation Basics [Community Water Fluoridation | Division of Oral Health] CDC. [cited 01.03.2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/fluoridation/basics/index.htm>.
- Frid AS, Borisochkina TI. Fluorine: migration mobility in technogenic polluted soils. *Agrohimiya.* 2019;(3):65–71. (In Russ). doi: 10.1134/S0002188119030062
- Vekovshina SA, Klein SV, Zhdanova-Zaplesvichko IG, Chetverkina KV. The quality of the environment and the risk to the health of the population living under the influence of emissions from non-ferrous metallurgy and woodworking industries. *Hygiene and Sanitation.* 2018;97(1):16–20. (In Russ). doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-1-16-20
- He L, Tu C, He S, et al. Fluorine enrichment of vegetables and soil around an abandoned aluminium plant and its risk to human health. *Environ Geochem Health.* 2021;43(3):1137–1154. doi: 10.1007/s10653-020-00568-5
- Grebenshchikova VI, Kuzmin MI, Proydakova OA, Zarubina OV. Long-term geochemical monitoring of the source of the Angara river (runoff from lake Baikal). *Doklady Earth Sciences.* 2018;480(4):449–454. (In Russ). doi: 10.7868/S0869565218160144
- Bezgodov IV, Efimova NV, Kuzmina MV. Assessment of the quality of drinking water and risk for the population's health in rural territories in the Irkutsk region. *Hygiene and Sanitation.* 2015;94(2):15–19. (In Russ).
- Grebenshchikova VI, Kuzmin ML, Doroshkov AA, et al. Chemical contamination of soil on urban territories with aluminium production in the Baikal region, Russia. *Air, Soil and Water Research.* 2021;14:1–11. doi: 10.1177/11786221211004114
- Efimova NV, Gornov AY, Zarodnyuk TS, et al. Comprehensive assessment of the impact of aluminum production on the environment and population (on the example of the Baikal region). In: *Problems of Environmental Safety.* 2016 Sep 27–29; Erevan. Erevan: Izdatel'stvo: «Gitutjun» NAN RA. P. 78–84. (In Russ).
- Efimova NV, Mylnikova IV, Paramonov VV, et al. Assessment of chemical pollution and public health risks in the Irkutsk region. *Geografiya i prirodnyye resursy [Geography and Natural Resources].* 2016;S6:99–103. (In Russ).
- Efimova NV, Lisetskaya LG, Zhurba OM, et al. *Regional reference levels of chemicals in biosubstrates of the population of the Irkutsk region (guidelines).* Angarsk: Irkutskij institut povysheniya kvalifikacii rabotnikov obrazovaniya; 2013. 28 p. (In Russ).
- Zaitseva NV, Zemlianova MA, Bulatova NI, Koldibekova JV. Analysis and evaluation of blood plasma proteomic profile violations due to the increased concentration of fluoride ion in children's urine. *Public Health and Life Environment — PH&LE.* 2019;7:23–27. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2019-316-7-23-27
- Zemlianova MA, Tikhonova IV. Occurrence of the risks for the development of respiratory diseases in children exposed to the chemical factors of alumina refinery associated economic activity. *Public Health and Life Environment — PH&LE.* 2019;11:42–47. (In Russ). doi: 10.35627/22195238/2019320114247 2019
- Mikkonen HG, van de Graaff R, Mikkonen AT, et al. Environmental and anthropogenic influences on ambient background concentrations of fluoride in soil. *Environ Pollut.* 2018;242(Pt B):1838–1849. doi: 10.1016/j.envpol.2018.07.083
- Golov VI, Burdukovsky ML, Timoshinov RV, et al. Agrogenic and technogenic contamination of soil by fluorine in the Russian far east. Real and perceived problems. *Vestnik Dal'nevostochnogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk.* 2017;2:84–90. (In Russ).
- Efimova NV, Dorogova VB, Zhurba OM, Nikiforova VA. Evaluating fluorine effects in children of Irkutsk area. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2009;1:23–26. (In Russ).
- Rango T, Vengosh A, Jeuland M, et al. Biomarkers of chronic fluoride exposure in groundwater in a highly exposed population. *Sci Total Environ.* 2017;596-597:1–11. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.04.021

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Васильевна Ефимова**, д.м.н., профессор,
ведущий научный сотрудник;
адрес: Россия, 665816, Иркутская область, Ангарск,
микрорайон 12а, 3, а/я 1170;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7218-2147>;
eLibrary SPIN: 4537-9381;
e-mail: medecolab@inbox.ru

Людмила Гавриловна Лисецкая, к.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0876-2304>;
eLibrary SPIN: 1575-7497;
e-mail: lis_lu154@mail.ru

Михаил Федосович Савченков, д.м.н., профессор,
академик РАН;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1246-8327>;
eLibrary SPIN: 2950-0415;
e-mail: mfs36@mail.ru

AUTHORS INFO

***Natalia V. Efimova**, Dr. Sci. (Med.), professor,
leader research associate;
address: microdistrict 12a, 3, PO box 1170, 665816,
Irkutskaja oblast', Angarsk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7218-2147>;
eLibrary SPIN: 4537-9381;
e-mail: medecolab@inbox.ru

Lyudmila G. Lisetskaya, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0876-2304>;
eLibrary SPIN: 1575-7497;
e-mail: lis_lu154@mail.ru

Mikhail F. Savchenkov, Dr. Sci. (Med.), professor,
academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1246-8327>;
eLibrary SPIN: 2950-0415;
e-mail: mfs36@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco111065>

Ошибка в статье: Оценка элементного состава волос жителей города Симферополя (Экология человека, 2022, Т. 29, №6, doi: 10.17816/humeco90984)

Е.В. Евстафьева¹, А.М. Богданова¹, С.Л. Тымченко¹, Н.В. Барановская²,
Д.В. Юсупов³, И.А. Евстафьева¹, А.С. Макарова⁴

¹ Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация;

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Российская Федерация;

³ Амурский государственный университет, Благовещенск, Российская Федерация;

⁴ Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В статье Е.В. Евстафьевой и соавт. «Оценка элементного состава волос жителей города Симферополя», опубликованной в журнале «Экология человека» (том 29, выпуск №6, DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco90984>), были допущены ошибки. В табл. 1 были неверно указаны ссылки на первоисточники из списка литературы в столбце «Границы диапазона сравнения (Comparison range limits)».

Авторский коллектив и редакция уверены, что допущенные ошибки не могли значимо повлиять на восприятие и интерпретацию опубликованной статьи читателями, в связи с чем считают нецелесообразным отзыв произведения с публикации. Издательство внесло изменения в электронную версию опубликованной статьи и разместило её на сайте журнала вместо версии с ошибками.

Авторский коллектив и редакция приносят читателям свои извинения за допущенные ошибки.

Ключевые слова: химические элементы; волосы человека; элементный статус; Республика Крым; ошибки.

Как цитировать:

Евстафьева Е.В., Богданова А.М., Тымченко С.Л., Барановская Н.В., Юсупов Д.В., Евстафьева И.А., Макарова А.С. Ошибка в статье: Оценка элементного состава волос жителей города Симферополя (Экология человека, 2022, Т. 29, № 6, doi: 10.17816/humeco90984) // Экология человека. 2022. Т. 29, № 8. С. 609–611. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco111065>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco111065>

Corrigendum: Element content in human hair of residents from Simferopol city (Ekologiya cheloveka (Human Ecology). 2022;29(6). doi: 10.17816/humeco90984)

Elena V. Evstafeva¹, Anna M. Bogdanova¹, Svetlana L. Tymchenko¹, Natalia V. Baranovskaya², Dmitry V. Yusupov³, Irina A. Evstafeva¹, Anna S. Makarova⁴

¹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation;

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation;

³ Amur State University, Blagoveshchensk, Russian Federation;

⁴ Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

We found mistakes in the article "Element content in human hair of residents from Simferopol city" published in the "Ekologiya cheloveka (Human Ecology)" journal (volume 29, issue 6, doi: <https://doi.org/10.17816/humeco90984>) by E.V. Evstafeva and co-authors. Table 1 incorrectly indicates references in the column "Comparison range limits".

The authors team and the editorial board of the journal are sure that the mistakes could not significantly affect the perception and interpretation of the published work by readers, and should not become the reason for retraction. The publisher made changes to the electronic version of the published article and re-published it on the journal's website instead of the version with errors.

The authors team and the editorial board apologize to the readers for the mistakes made.

Keywords: chemical elements; human hair; element status; Republic of Crimea; corrigendum.

To cite this article:

Evstafeva EV, Bogdanova AM, Tymchenko SL, Baranovskaya NV, Yusupov DV, Evstafeva IA, Makarova AS. Corrigendum: Element content in human hair of residents from Simferopol city (Ekologiya cheloveka (Human Ecology). 2022;29(8). doi: 10.17816/humeco90984). *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(8):609–611. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco111065>

ОБ АВТОРАХ

***Елена Владимировна Евстафьева**, д.б.н., профессор;
адрес: Россия, 295007, Симферополь,
пр. Академика Вернадского, 4;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8331-4149>;
eLibrary SPIN: 2768-1760;
e-mail: e.evstafeva@mail.ru

Анна Михайловна Богданова, младший научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3041-6328>;
eLibrary SPIN: 9152-1812;
e-mail: nata@tpu.ru

Светлана Леонидовна Тымченко, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3298-6743>;
eLibrary SPIN: 9334-8238;
e-mail: rybqa@yahoo.com

Наталья Владимировна Барановская, д.б.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3729-800X>;
eLibrary SPIN: 6256-8865;
e-mail: nata@tpu.ru

Дмитрий Валерьевич Юсупов, к.г.-м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6837-3538>;
eLibrary SPIN: 5816-8648;
e-mail: yusupovd@mail.ru

Ирина Андреевна Евстафьева, к.б.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8658-8241>;
eLibrary SPIN: 4726-9015;
e-mail: irinaevst76@mail.ru

Анна Сергеевна Макарова, д.т.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8097-4515>;
eLibrary SPIN: 2089-5221;
e-mail: annmakarova@mail.ru

AUTHORS INFO

***Elena V. Evstafeva**, Dr. Sci. (Biol.), professor;
address: 4 avenue Akademika Vernadskogo, 295007,
Simferopol', Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8331-4149>;
eLibrary SPIN: 2768-1760;
e-mail: e.evstafeva@mail.ru

Anna M. Bogdanova, junior researcher;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3041-6328>;
eLibrary SPIN: 9152-1812;
e-mail: nata@tpu.ru

Svetlana L. Tymchenko, Cand. Sci. (Med.), associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3298-6743>;
eLibrary SPIN: 9334-8238;
e-mail: rybqa@yahoo.com

Natalia V. Baranovskaya, Dr. Sci. (Biol.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3729-800X>;
eLibrary SPIN: 6256-8865;
e-mail: nata@tpu.ru

Dmitry V. Yusupov, Cand. Sci. (Geol. and Mineral.),
associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6837-3538>;
eLibrary SPIN: 5816-8648; e-mail: yusupovd@mail.ru

Irina A. Evstafeva, Cand. Sci. (Biol.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8658-8241>;
eLibrary SPIN: 4726-9015;
e-mail: irinaevst76@mail.ru

Anna S. Makarova, Dr. Sci. (Tech.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8097-4515>;
eLibrary SPIN: 2089-5221;
e-mail: annmakarova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author