

© Пережогин А.Н., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., 2021

УДК 614.7; 616-02

**Связь заболеваний у детей с воздействием компонентов выбросов целлюлозно-бумажных предприятий**А.Н. Пережогин<sup>1</sup>, М.А. Землянова<sup>2</sup>, Ю.В. Кольдибекова<sup>2</sup><sup>1</sup>ФКУЗ «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, ул. Трилиссера, 78, г. Иркутск, 664047, Российская Федерация<sup>2</sup>ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, ул. Монастырская, 82, г. Пермь, 614045, Российская Федерация

**Резюме:** *Введение.* Для повышения эффективности предупреждения и устранения негативных последствий влияния аэрогенных химических факторов на население, в том числе детское, в промышленно развитых регионах России актуальной задачей является установление связи между воздействием компонентов выбросов промышленных производств и выявленными нарушениями здоровья. *Цель исследования* – установление связей фактически выявленных нарушений здоровья, ассоциированных с аэрогенным воздействием специфических химических веществ – компонентов выбросов предприятий целлюлозно-бумажной промышленности, у детей. *Материалы и методы.* Проведена гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха жилой зоны, определены критические органы и системы, рассчитан неканцерогенный риск, выполнено углубленное обследование детей, моделирование причинно-следственных связей. *Результаты.* В зоне влияния предприятий целлюлозно-бумажной промышленности установлено постоянное содержание в атмосферном воздухе фенола, бензола, толуола, ксилола и этилбензола до 4,83 ПДК<sub>сс</sub> и до 9,55 ПДК<sub>мр</sub>. Повышенные концентрации химических веществ создают неприемлемый уровень хронического неканцерогенного риска развития заболеваний органов дыхания, печени, почек, сердечно-сосудистой, иммунной, нервной систем и остро неканцерогенного риска – заболеваний иммунной системы. В условиях повышенного (до 1,5 раза) содержания в крови фенола и ксилолов у детей в 2,3 раза чаще регистрируются аллергические заболевания органов дыхания, до 1,5 раза – заболевания органов пищеварения. Доказана зависимость повышенной частоты заболеваний органов дыхания аллергической природы, болезней желчевыводящих путей, увеличения эозинофилов, индекса эозинофилии в назальном секрете, прямого и общего билирубина в сыворотке крови от концентрации фенола и ксилолов в крови. *Заключение.* Установлены причинно-следственные связи между аэрогенным воздействием фенола и ксилола – компонентов выбросов предприятий целлюлозно-бумажной промышленности – и фактически выявленными нарушениями здоровья в виде повышенной частоты встречаемости заболеваний органов дыхания и пищеварения, подтвержденными изменением уровня лабораторных показателей, характеризующих состояние данных систем.

**Ключевые слова:** атмосферный воздух, выбросы предприятий целлюлозно-бумажной промышленности, фенол, ксилол, неканцерогенный риск, органы дыхания и пищеварения, заболеваемость детей, причинно-следственные связи.

**Для цитирования:** Пережогин А.Н., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В. Связь заболеваний у детей с воздействием компонентов выбросов целлюлозно-бумажных предприятий // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 3 (336). С. 33–40. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-336-3-33-40>

**Информация об авторах:**

**Пережогин** Алексей Николаевич – зав. отделом санитарной охраны территории и мониторинга ЧС ФКУЗ «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5678-468X>.

✉ **Землянова** Марина Александровна – д.м.н, профессор, заведующая отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»; e-mail: zem@fcrisk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8013-9613>.

**Кольдибекова** Юлия Вячеславовна – к.б.н., ст.н.с. с выполнением обязанностей заведующей лаборатории метаболизма и фармакокинетики отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», e-mail: koldibekova@fcrisk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3924-4526>.

**Association between Exposure to Components of Pulp and Paper Industry Emissions and Diseases in Children**A.N. Perezhogin,<sup>1</sup> M.A. Zemlyanova,<sup>2</sup> Yu.V. Koldibekova<sup>2</sup><sup>1</sup>Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, 78 Trilisser Street, Irkutsk, 664047, Russian Federation<sup>2</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Street, Perm, 614045, Russian Federation

**Summary.** *Introduction:* To improve the efficiency of prevention and elimination of adverse health effects of airborne chemicals in children and adults, the industrially developed regions of Russian Federation face an urgent task of establishing the relationship between exposure to industrial emissions and diseases observed in the local population. The *objective* of our study was to establish a cause-and-effect relationship between inhalation exposure to components of pulp and paper industry emissions and health disorders in children. *Materials and methods:* We carried out ambient air quality testing in the residential area, established target organs and systems, assessed non-carcinogenic risk, conducted an in-depth child health examination, and modeled cause-effect relationships. *Results:* We established that phenol, benzene, toluene, xylene, and ethylbenzene were constantly present in the air in the vicinity of the pulp and paper mill. Their concentrations were up to 4.83 and 9.55 times higher than the average daily and one-time maximum permissible concentrations, respectively. High concentrations of chemicals posed unacceptable chronic non-carcinogenic risk of developing diseases of the respiratory, cardiovascular, immune, and nervous systems, liver, and kidney, as well as acute non-carcinogenic risk of diseases of the immune system. Elevated (up to 1.5 times) blood levels of phenol and xylenes were associated with a 2.3 times higher incidence rate of allergic respiratory diseases and an almost 1.5 times higher incidence of digestive diseases. We established the relationship between blood phenol and xylene levels and a higher incidence of allergic respiratory diseases and diseases of the biliary tract, an increased eosinophil count, nasal mucus eosinophilia, higher direct and total bilirubin in serum. *Conclusion:* Laboratory test results proved the relationship between inhalation exposure to phenol and xylene as components of pulp and paper industry emissions and higher incidence of diseases of the respiratory and digestive systems observed in the local child population.

**Keywords:** atmospheric air, pulp and paper industry emissions, phenol, xylene, non-carcinogenic risk, respiratory and digestive organs, incidence, children, cause-and-effect relationships.

**For citation:** Perezhogin AN, Zemlyanova MA, Koldibekova YuV. Association between exposure to components of pulp and paper industry emissions and diseases in children. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (3(336)):33–40. (In Russian) DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-336-3-33-40>

**Author information:**

Alexey N. **Perezhogin**, Head of the Department of Sanitary Protection of the Territory and Emergency Monitoring, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East awarded with Order of the Red Banner of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5678-468X>.

✉ Marina A. **Zemlyanova**, D.M.Sc., Professor, Head of the Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies; e-mail: zem@fcrisk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>.

Yulia V. **Koldibekova**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Acting Head of the Laboratory of Metabolism and Pharmacokinetics, Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies; e-mail: koldibekova@fcrisk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3924-4526>.

**Введение.** В последние годы Сибирский федеральный округ входит в число пяти округов, где зафиксирован удельный вес проб атмосферного воздуха с превышением предельно допустимых максимальных разовых и среднесуточных концентраций в 1,5 раза и более относительно среднероссийских показателей<sup>1</sup>. Постоянная химическая нагрузка, формируемая низким качеством атмосферного воздуха в жилых застройках, расположенных в зонах влияния хозяйственной деятельности промышленных предприятий, представляет опасность для здоровья населения, в том числе детей, являющихся наиболее чувствительной группой риска. Об этом свидетельствует увеличение в 3,1–10,3 раза заболеваемости болезнями органов дыхания, пищеварения, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем и др. по сравнению с показателями у детей, проживающих на территориях относительно высокого санитарно-эпидемиологического благополучия [1–2]. Уровень загрязнения атмосферного воздуха и степень его опасности для здоровья подверженного населения во многом определяется региональными особенностями производства [2]. Так, например, территории с размещением предприятий лесохимической переработки и целлюлозно-бумажного производства характеризуются постоянным присутствием в атмосферном воздухе, наряду с общераспространенными соединениями (диоксид серы, оксид углерода, оксиды азота), значительного количества специфических компонентов (бензол, фенол, ксилол, толуол, этилбензол и др.), относящихся преимущественно к первому и второму классам опасности [3].

По данным зарубежной и отечественной научной литературы, ароматические углеводороды, входящие в состав выбросов предприятий целлюлозно-бумажной промышленности, вызывают окислительное повреждение эпителиальных клеток и альвеолоцитов дыхательных путей с развитием воспалительной реакции за счет стимуляции производства хемокинов и провоспалительных цитокинов<sup>2</sup> [4–6]. Кроме того, фенол, ксилол, толуол способны нарушать генерацию, проведение и передачу нервного импульса, что связано с усилением окислительного стресса в нервной ткани, и, как следствие, нарушением целостности клеточной мембраны нейронов [7–9]. Данные соединения могут увеличивать проницаемость кровеносных сосудов в результате прямой модификации мембранных липидов и внутриклеточных белков,

что приводит к нарушению барьерной функции эндотелия, изменению гомеостаза и активации стресс-зависимых белков, ряда MAP-киназ и тирозиновых протеинкиназ, белков теплового шока и др. [10–11]. По данным экспериментальных исследований, при ингаляционном воздействии бензола и фенола на лабораторных животных установлены изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и печени, некрозы тканей [12–13]. Вышеперечисленные патогенетические механизмы при постоянном хроническом аэрогенном воздействии ароматических углеводородов и фенола могут формировать у детей дополнительные случаи заболеваний органов дыхания, пищеварения, нервной и сердечно-сосудистой систем.

В связи с этим предупреждение и устранение негативного влияния аэрогенных химических факторов на здоровье детей, проживающих на территории с размещением предприятий целлюлозно-бумажного производства, является актуальной задачей, для эффективного решения которой необходимо установление связи выявленных нарушений здоровья с воздействием загрязняющих веществ, являющихся компонентами аэрогенной техногенной нагрузки.

**Целью исследования** явилось установление причинно-следственных связей фактически выявленных нарушений здоровья у детей с аэрогенным воздействием специфических химических веществ, являющихся компонентами выбросов предприятий целлюлозно-бумажной промышленности.

**Материалы и методы.** Гигиеническая оценка химического загрязнения атмосферного воздуха жилой застройки в зоне размещения предприятий целлюлозно-бумажного производства (территория наблюдения) и зоны с отсутствием указанного вида производства (территория контроля) проведена по многолетним данным стационарных постов наблюдения сети Роспотребнадзора и Росгидромета за 2011–2019 гг. по фенолу, бензолу, ксилолу, толуолу и этилбензолу. Оценку данных проводили в соответствии с гигиеническими нормативами загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений<sup>3</sup>.

Определение критических органов и систем, расчет коэффициентов и индекса неканцерогенной опасности при хроническом и остром воздействии проведены в соответствии с методическими подходами, изложенными в Р 2.1.10.1920–04<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. 299 с.

<sup>2</sup> Урясьев О.М., Чунтыжева Е.Г., Панфилов Ю.А. Токсические поражения органов дыхания. М.: Спутник, 2015. 97 с.

<sup>3</sup> СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания», введенны с 01.03.2021.

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

Настоящие исследования выполнены с соблюдением этических требований Хельсинкской декларации (ред. 2013 г.) и одобрены этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора. Проведено углубленное обследование 644 детей в возрасте 3–7 лет, посещающих детские дошкольные учреждения. В группу наблюдения включены 535 детей, проживающих на территории с размещением целлюлозно-бумажного производства, в группу сравнения – 109 детей, проживающих на территории контроля. Сравнимые группы сопоставимы по гендерному признаку, возрастному критерию и не имеют различий по социально-экономическим факторам риска здоровью. Все дети с момента рождения проживали и посещали детские дошкольные образовательные учреждения на территориях исследования. Законные представители детей добровольно подписали информированное согласие на участие несовершеннолетних в обследовании и публикацию данных.

Химико-аналитическое исследование крови на содержание бензола, толуола, о-, м-, п-ксилолов, этилбензола, фенола выполнено в соответствии с действующими методическими указаниями МУК 4.1.765–99<sup>5</sup>, МУК 4.1.2108–06<sup>6</sup> с использованием масс-спектрометра «Хроматэк Кристалл 5000.2».

В ходе углубленного обследования детей проводили анализ информации о количестве случаев заболеваний детей, полученной по результатам комплексного объективного врачебного осмотра, удовлетворяющего критериям Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10). Выделение приоритетных заболеваний со стороны критических органов и систем осуществляли по критериям: уровень заболеваемости в группе наблюдения, достоверно отличающийся от уровня заболеваемости в группе сравнения ( $p \leq 0,05$ ); наличие достоверной связи заболевания с воздействием изучаемых химических факторов атмосферного воздуха.

Неспецифическую сенсibilизацию организма детей оценивали по содержанию эозинофилов, нейтрофилов в назальном секрете, индексу эозинофилии. Оценку состояния сердечно-сосудистой системы проводили по уровню общего холестерина, аполипопротеина А1 (Апо А1), аполипопротеина В-100 (Апо В100) в сыворотке крови, отношению Апо В100/Апо А1; центральной нервной системы – по содержанию глутаминовой кислоты и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в сыворотке крови; выделительной функции почек – по уровню креатинина и мочевой кислоты в сыворотке

крови; белоксинтезирующей функции печени – по активности аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатминотрансферазы (АСАТ), щелочной фосфатазы в сыворотке крови; выделительной-концентрационной функции желчевыводящей системы – по содержанию общего и прямого билирубина в сыворотке крови; иммунорегуляции и гиперчувствительности иммунной системы – по уровню сывороточных иммуноглобулинов А, М, G; иммуноглобулину общему (IgE). Исследование биохимических и иммуноферментных показателей выполнено унифицированными методами с помощью биохимических анализаторов «Keylab» и «Humalyzer 2000», иммуноферментного анализатора «Elx808IU». Цитологический анализ выполнен унифицированным методом микроскопии<sup>7</sup> с использованием лабораторного микроскопа «DM 1000».

Полученные данные в обследованных выборках соответствовали закону нормального распределения, в связи с этим установленные концентрации химических веществ в крови и уровни лабораторных показателей оценивали на основании сравнительного анализа средних арифметических значений ( $M$ ) в группах и стандартной ошибки ( $m$ ). Оценку достоверности различий проводили с использованием критерия Манна – Уитни. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.

Моделирование причинно-следственных связей между концентрацией химических веществ в крови и частотой регистрации диагнозов заболеваний, между концентрацией химических веществ в крови и отклонением лабораторного показателя от нормы выполняли методом нелинейного регрессионного анализа. Оценку достоверности параметров и адекватности модели проводили на основании однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера ( $F > 3,96$ ), коэффициенту детерминации ( $R^2$ ) и t-критерию Стьюдента ( $t > 2$ ) при заданном уровне значимости  $p \leq 0,05$ <sup>8</sup>.

**Результаты исследования.** Результаты гигиенической оценки качества атмосферного воздуха за анализируемый период позволили установить на территории наблюдения постоянное присутствие следующих токсичных химических веществ: фенола (до 4,83 ПДКсс, до 9,50 ПДКмр), бензола (до 0,4 ПДКсс, до 1,77 ПДКмр), ксилола (до 1,00 ПДКсс, до 2,74 ПДКмр), этилбензола (до 0,5 ПДКсс, до 9,55 ПДКмр) и толуола (до 0,13 ПДКмр). В атмосферном воздухе территории контроля этилбензол, ксилол и толуол регистрировались ниже предела определения, а концентрации бензола и фенола установлены на уровне от 0,02 до 0,3 ПДКсс.

Результаты расчета коэффициента опасности при хроническом воздействии показали

<sup>5</sup> МУК 4.1.765–99 «Газохроматографический метод количественного определения предельных и ароматических углеводородов (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилол) в биосредах (кровь)» // Определение химических соединений в биологических средах: Сб. метод. указаний МУК 4.1.763–4.1.779–99. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. С. 24–32.

<sup>6</sup> МУК 4.1.2108–06 «Определение массовой концентрации фенола в биосредах (кровь)» // Определение вредных веществ в биологических средах: Сб. метод. указаний МУК 4.1.2102–4.1.2116–06. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. С. 74–85.

<sup>7</sup> Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Под ред. Е.А. Кост. М.: Медицина, 1975. 383 с.

<sup>8</sup> Гланц С. Медико-биологическая статистика / Под ред. Н.Е. Бузикашвили и соавт. М.: Практика, 1998. 459 с.

неприемлемые уровни неканцерогенного риска, формируемого концентрациями бензола ( $HQ_{CG} = 1,3$ ) и фенола ( $HQ_{CG} = 4,83$ ). Анализ индексов неканцерогенной опасности при комбинированной хронической аэрогенной нагрузке позволил установить неприемлемые уровни неканцерогенного риска развития заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой, иммунной и нервной систем, почек и печени (табл. 1).

Основной вклад в недопустимый уровень хронического риска ( $HI_{CG}$ ) развития заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой и нервной систем, почек и печени составил фенол (от 78,7 % до 100,0 %); иммунной системы – бензол (до 100,0 %).

При комбинированном остром воздействии исследуемых химических веществ неприемлемый уровень канцерогенного риска установлен для бензола ( $AHQ = 3,54$ ); приемлемый уровень в отношении фенола, ксилола и толуола ( $AHQ = 0,02$ ), этилбензола ( $AHQ = 0,20$ ). На территории контроля превышений допустимого значения коэффициента опасности при хроническом и остром воздействии изучаемых химических веществ не установлено.

В крови детей группы наблюдения выявлена повышенная до 1,5 раза концентрация фенола, о-, м-, п-ксилола относительно показателей в группе сравнения ( $p = 0,0001-0,002$ ) (табл. 2).

На основании врачебного медицинского осмотра, выполненного бригадой педиатров ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», у обследованных детей установлены индивидуальные диагнозы основной и сопутствующей патологии. Результаты сравнительного анализа приоритетных классов болезней и нозологических форм у обследованных детей приведены в табл. 3.

Анализ результатов сравнительного анализа приоритетных классов болезней у обследованных детей позволил установить достоверно повышенную в 1,2–1,4 раза частоту встречаемости установленного диагноза по классам болезней органов дыхания и пищеварения у детей группы наблюдения относительно показателя в группе сравнения ( $p = 0,005-0,035$ ). У детей группы наблюдения достоверно чаще (в 2,3 раза) диагностировали заболевания органов дыхания аллергической природы и функциональные расстройства органов пищеварения ( $p = 0,020-0,037$ ). Результаты количественной оценки связи установленных диагнозов с концентрацией изучаемых аэрогенных химических факторов позволили установить, что у детей группы наблюдения выявлены прямые достоверные зависимости частоты встречаемости заболеваний органов дыхания аллергической природы ( $R^2 = 0,47-0,81$ ;  $-1,91 \leq b_0 \leq -3,52$ ;  $33,25 \leq b_1 \leq 489,40$ ;  $p = 0,0001$ ) и заболеваний органов пищеварения в виде болезней желчевыводящих путей ( $R^2 = 0,43-0,57$ ;  $-1,17 \leq b_0 \leq -3,24$ ;  $28,46 \leq b_1 \leq 240,16$ ;  $p = 0,0001$ ) от концентрации в крови фенола и ксилолов.

Результаты проведенного цитологического исследования назального секрета у детей группы наблюдения показали, что содержание нейтрофилов и эозинофилов достоверно превышает физиологическую норму ( $p = 0,0001$ ) (табл. 4).

Уровень индекса эозинофилии у детей группы наблюдения установлен в 1,4 раза выше, чем в группе сравнения ( $p = 0,045$ ). Установлены зависимости повышения уровня эозинофилов в назальном секрете от концентрации фенола и п-, м-ксилолов в крови ( $R^2 = 0,48-0,66$ ;  $-0,12 \leq b_0 \leq -0,51$ ;  $20,89 \leq b_1 \leq 656,75$ ;  $p = 0,0001$ ); повышения уровня индекса эозинофилии от концентрации о-ксилола в крови ( $R^2 = 0,66$ ;  $b_0 = -1,85$ ;  $b_1 = 252,51$ ;  $p = 0,0001$ ).

**Таблица 1.** Индексы неканцерогенной опасности в условиях хронического и острого ингаляционного воздействия химических веществ на критические органы и системы у детей, проживающих в зоне влияния выбросов в атмосферу предприятий целлюлозно-бумажной промышленности

**Table 1.** Non-carcinogenic hazard indices for chronic and acute inhalation exposure to pulp and paper industry emissions and its effects on target organs and systems in the local child population

Критические органы и системы / Target organs and systems	Индекс опасности (HI) / Hazard index	
	Хроническое воздействие / Chronic exposure	Острое воздействие / Acute exposure
Органы дыхания / Respiratory system	4,83	0,06
Сердечно-сосудистая система / Cardiovascular system	6,13	–
Иммунная система / Immune system	1,3	3,54
Центральная нервная система / Central nervous system	6,13	0,02
Почки / Kidney	4,83	–
Печень / Liver	4,83	–

**Таблица 2.** Результаты химического анализа крови обследуемых детей территорий наблюдения и контроля, мг/дм<sup>3</sup>

**Table 2.** Blood chemistry test results in children of the experimental and control areas, mg/dm<sup>3</sup>

Химическое вещество / Chemical	Территория наблюдения / Experimental area	Территория контроля / Control area	Достоверность различий средних между группами / Significance of intergroup mean differences
Бензол / Benzene	0,0012 ± 0,00006	0,0011 ± 0,0001	0,090
Толуол / Toluene	0,00063 ± 0,00015	0,00068 ± 0,00011	0,597
О-ксилол / O-xylene	0,0015 ± 0,00029	0,0010 ± 0,00012	0,002
П-, м-ксилол / p- and m-xylene	0,00028 ± 0,00002	0,00020 ± 0,000003	0,0001
Фенол / Phenol	0,0197 ± 0,002	0,0145 ± 0,001	0,0001
Этилбензол / Ethylbenzene	0,000067 ± 0,000033	0,00026 ± 0,00019	0,050

Таблица 3. Сравнительный анализ приоритетных классов болезней и нозологий у детей исследуемых территорий  
Table 3. Comparative analysis of priority disease categories and illnesses in children living in the study areas

Класс болезней, нозологическая форма (МКБ-10) / Disease category, illness (ICD-10)	Частота встречаемости заболевания, % / Disease incidence, %		Достоверность различий в сравниваемых группах ( $p \leq 0,05$ ) / Significance of intergroup differences ( $p \leq 0.05$ )
	Группа наблюдения / Case group	Группа сравнения / Control group	
Заболевания органов дыхания (J00-J99) / Diseases of the respiratory system (J00-J99)	75,5	55,3	0,005
Аллергический ринит (J30.3) / Allergic rhinitis (J30.3)	30,1	12,8	0,020
Бронхиальная астма (J45.0) / Bronchial asthma (J45.0)	0,7	0,0	0,580
Болезни органов пищеварения (K00-K93) / Diseases of the digestive system (K00-K93)	87,8	72,9	0,035
Болезни желчевыводящих путей (K83.8) / Diseases of biliary tract (K83.8)	47,7	30,8	0,037
Функциональная диспепсия (K30) / Functional dyspepsia (K30)	8,3	3,5	0,267
Болезни нервной системы функционального характера (G90.8; G93.8, F98.0, F98.1) / Functional neurological disorders (G90.8; G93.8, F98.0, F98.1)	71,0	68,1	0,686
Болезни сердечно-сосудистой системы (R01.0, Q24.8) / Diseases of the cardiovascular system (R01.0, Q24.8)	28,2	40,4	0,102
Болезни почек (N39.0, Q64.9) / Kidney disease (N39.0, Q64.9)	1,1	0	0,490

Таблица 4. Сравнительный анализ лабораторных показателей, характеризующих негативные эффекты со стороны органов и систем у детей

Table 4. Comparative analysis of laboratory test variables demonstrating adverse health effects of industrial pollution in the exposed children

Лабораторный показатель / Laboratory test variables	Физиологическая норма / Physiological norm	Группа наблюдения / Case group	Группа сравнения / Control group	Достоверность различий по средним / Significance of mean differences
Назальный секрет / Nasal mucus				
Индекс эозинофилии, % / Eosinophil-to-neutrophil ratio (ENR), %	0–13	5,38 ± 1,01	3,93 ± 1,00	0,045
Нейтрофилы, ед./п.зр / Neutrophils, units/FOV	0–0	25,19 ± 1,60 <sup>1</sup>	31,96 ± 7,25	0,071
Эозинофилы, ед./п. зр. / Eosinophils, units/FOV	0–0	11,05 ± 1,55 <sup>1</sup>	10,52 ± 5,22	0,847
Сыворотка крови / Blood serum				
Холестерин общий, ммоль/дм <sup>3</sup> / Total cholesterol, mmol/dm <sup>3</sup>	3,11–5,44	4,27 ± 0,07	4,35 ± 0,21	0,539
АпоВ/АпоА1, г/дм <sup>3</sup> / ApoB / ApoA1, g/dm <sup>3</sup>	0,59–0,7	0,49 ± 0,02 <sup>1</sup>	0,34 ± 0,04	0,0001
Аполипопротеин А1, г/дм <sup>3</sup> / Apolipoprotein A1, g/dm <sup>3</sup>	0,93–1,72	1,65 ± 0,065	2,02 ± 0,14 <sup>1</sup>	0,0001
Аполипопротеин В-100, г/дм <sup>3</sup> / Apolipoprotein B-100, g/dm <sup>3</sup>	0,48–1,25	0,78 ± 0,03	0,65 ± 0,04	0,0001
АЛТ, Е/дм <sup>3</sup> / ALT, units/dm <sup>3</sup>	5–42	12,01 ± 0,39	11,79 ± 0,88	0,659
АСАТ, Е/дм <sup>3</sup> / AST, units/dm <sup>3</sup>	6–37	28,80 ± 0,62	28,75 ± 2,77	0,969
Билирубин общий, мкмоль/дм <sup>3</sup> / Total bilirubin, μmol/dm <sup>3</sup>	0–18,8	9,53 ± 0,42	6,48 ± 1,24	0,0001
Билирубин прямой, мкмоль/дм <sup>3</sup> / Direct bilirubin, μmol/dm <sup>3</sup>	0–4,3	2,72 ± 0,10	2,13 ± 0,33	0,0001
Креатинин, мкмоль/дм <sup>3</sup> / Creatinine, μmol/dm <sup>3</sup>	28–88	53,92 ± 1,02	56,27 ± 1,59	0,0001
Мочевая кислота, мкмоль/дм <sup>3</sup> / Uric acid, μmol/dm <sup>3</sup>	140–350	234,58 ± 4,56	225,05 ± 17,68	0,298
γ-аминомасляная кислота, мкмоль/дм <sup>3</sup> / γ-aminobutyric acid, μmol/dm <sup>3</sup>	0,039–0,319	0,112 ± 0,011	0,138 ± 0,017	0,012
Глутаминовая кислота, мкмоль/дм <sup>3</sup> / Glutamic acid, μmol/dm <sup>3</sup>	83,24–131,24	102,38 ± 4,73	85,45 ± 5,87	0,0001
IgG, г/дм <sup>3</sup> / IgG, g/dm <sup>3</sup>	7–12	11,55 ± 0,35	14,92 ± 0,67	0,916
IgM, г/дм <sup>3</sup> / IgM, g/dm <sup>3</sup>	1,26–2,2	1,34 ± 0,04	1,89 ± 0,26	0,244
IgA, г/дм <sup>3</sup> / IgA, g/dm <sup>3</sup>	1,17–2,2	1,42 ± 0,063	1,702 ± 0,16	0,016
IgE общий, МЕ/см <sup>3</sup> / IgE total, IU/cm <sup>3</sup>	0–49,9	150,31 ± 39,36 <sup>1</sup>	135,07 ± 87,12 <sup>1</sup>	0,939

Примечание: <sup>1</sup> – достоверность различий с физиологической нормой.

Notes: <sup>1</sup> – significantly different from the physiological norm.

У детей группы наблюдения относительно группы сравнения установлены изменения в уровнях лабораторных показателей, характеризующих риски функциональных нарушений сердечно-сосудистой, нервной систем и органов пищеварения. Об этом свидетельствует повышение в 1,2 раза уровня фракции Апо В100 и понижение в 1,3 раза уровня фракции Апо А1 ( $p = 0,0001$ ); повышение в 1,2 раза содержания глутаминовой кислоты и снижение в 1,3 раза уровня γ-аминомасляной кислоты в сыворотке крови ( $p = 0,0001–0,012$ ); повышение в 1,3–1,5

раза уровня прямого и общего билирубинов в сыворотке крови ( $p = 0,0001$ ). При этом установлены достоверные зависимости повышения уровня общего и прямого билирубинов в сыворотке крови при содержании в крови фенола ( $R^2 = 0,12–0,14$ ;  $-2,53 \leq b_0 \leq -3,03$ ;  $5,49 \leq b_1 \leq 9,29$ ;  $p = 0,0001$ ) и п-, м- кислоты ( $R^2 = 0,13–0,84$ ;  $-2,33 \leq b_0 \leq -2,87$ ;  $122,13 \leq b_1 \leq 154,51$ ;  $p = 0,0001$ ).

**Обсуждение.** Представленные результаты исследований показывают, что дети, проживающие на территории наблюдения, находятся в условиях хронической аэрогенной экспозиции

ряда химических веществ, входящих в состав выбросов предприятий целлюлозно-бумажного производства. Неудовлетворительное качество атмосферного воздуха по содержанию изучаемых химических компонентов формирует неприемлемый хронический расчетный риск развития негативных ответов органов дыхания, сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем, почек, печени и неприемлемый острый неканцерогенный риск для иммунной системы. Выявленный по результатам анализа врачебных диагнозов рост частоты заболеваний органов дыхания аллергической природы и функциональных расстройств органов пищеварения у экспонированных детей может подтверждать негативное влияние фенола и ксилола на формирование заболеваний со стороны перечисленных критических систем. Несмотря на невозможность рассчитать хронический риск в силу отсутствия гигиенических нормативов среднесуточного содержания ксилола, толуола, этилбензола в атмосферном воздухе, установлены причинно-следственные связи между содержанием о-, м-, п- ксилола в крови и повышенной частотой встречаемости заболеваний органов дыхания и пищеварения.

Анализ результатов химико-аналитических исследований позволил определить в крови детей повышенные уровни фенола и ксилола, адекватные факторам аэрогенной техногенной нагрузки. Установленная достоверная связь между повышенным уровнем эозинофилов, индексом эозинофилии в назальном секрете, а также повышенным содержанием билирубинов в сыворотке крови и концентрацией фенола и ксилолов в крови экспонированных детей подтверждает наличие повышенной частоты фактически выявленных заболеваний органов дыхания и пищеварения, связанных с аэрогенным воздействием данных химических веществ.

В условиях негативного воздействия фенола и ксилола, по данным зарубежных экспериментальных исследований, у животных наблюдался некроз эпителиальных клеток и желез, потеря ресничек, инфильтрация субэпителиальных лейкоцитов слизистой дыхательных путей [14–15]. Повреждение эпителия может привести к нарушению функции мембранного гликопротеина – кадгерина, обеспечивающего межклеточные адгезивные связи между клетками эпителия. Снижение экспрессии данного гликопротеина способствует модулированию иммунного ответа на воздействие химических факторов [16–19]. В зарубежных научных источниках не обнаружено данных о хроническом ингаляционном воздействии фенола и ксилолов на эпителий слизистой желудочно-кишечного тракта, при этом в ряде работ отмечены факты нарушения эпителиального барьера слизистой оболочки по причине дестабилизации мембранных микромолекул, изменения архитектурной целостности эпителиального слоя при пероральном воздействии фенола [20–23]. В отечественных исследованиях сообщается, что у детей с высоким уровнем содержания в биосредах химических веществ, в том числе фенола, выражены моторно-тоническая дисфункция гепатобилиарной системы, гипертонус сфинктеров, гипокинез желчных протоков на фоне дисхолии [24].

Несмотря на то, что достоверные зависимости изменения уровней отдельных лабораторных показателей липидного спектра и нейротрансмиттеров от концентрации фенола и ксилола не установлены, обращает на себя внимание повышение фракции аполипопротеина В-100, отражающей концентрацию липопротеинов низкой плотности, и снижение фракции аполипопротеина А, обеспечивающей освобождение клеток от избытка холестерина, что свидетельствует о повышенном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний [25–26]. Кроме этого, выявлен дисбаланс глутаматергического и ГАМКергического тонуса, что может приводить к изменению синаптической нейротрансмиттерной и гипервозбудимости нейронной сети [27–30].

В проведенном исследовании не исключается вероятность увеличения заболеваемости и изменения изучаемых биохимических показателей, связанных с возможным влиянием факторов, не изученных в данной работе. Однако выявленная связь между воздействием химических веществ и негативным ответом в виде фактического заболевания, а также изменения лабораторных показателей, характеризующих состояние ключевых органов и систем, дает основание говорить о доказанности одной из причин частого возникновения болезней органов дыхания и пищеварения – хроническом воздействии аэрогенных химических факторов риска, связанных с хозяйственной деятельностью изучаемого вида производства.

Полученные результаты являются основанием для разработки медико-профилактических мероприятий, направленных на минимизацию риска и устранение негативных последствий со стороны здоровья (органов дыхания и пищеварения), ассоциированных с воздействием компонентов выбросов хозяйствующего субъекта целлюлозно-бумажной промышленности (фенола и ксилолов).

**Заключение.** Выполненные исследования позволили установить причинно-следственные связи между аэрогенным воздействием фенола и ксилола – специфических компонентов выбросов предприятий целлюлозно-бумажной промышленности – и фактически выявленными нарушениями здоровья в виде повышенной частоты встречаемости заболеваний органов дыхания и пищеварения, подтвержденных изменением уровня лабораторных показателей, характеризующих состояние целевых систем. Полученные связи целесообразно использовать для повышения эффективности разработки природоохранных и медико-профилактических мероприятий для населения в зоне влияния выбросов целлюлозно-бумажных производств.

#### **Выводы**

1. В атмосферном воздухе в зоне влияния предприятий целлюлозно-бумажной промышленности установлено постоянное содержание фенола, бензола, толуола и ксилола и этилбензола до 4,83 ПДК<sub>сс</sub> и до 9,55 ПДК<sub>мр</sub>.

2. Повышенные концентрации изучаемых химических веществ в атмосфере создают неприемлемый уровень хронического неканцерогенного риска (НСг = 1,3–6,13) развития заболеваний органов дыхания, печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной и иммунной

системы и остро го неканцерогенного риска (ANI = 3,54) иммунной системы.

3. Содержание фенола и ксилолов в крови детей, проживающих в зоне влияния выбросов предприятий целлюлозно-бумажной промышленности, до 1,5 раза превышает показатели у детей вне зоны экспозиции.

4. У детей с повышенным содержанием в крови фенола и ксилолов в 2,3 раза чаще регистрируются аллергические заболевания органов дыхания, до 1,5 раза – заболевания органов пищеварения.

5. Доказана зависимость частоты заболеваний органов дыхания аллергической природы и органов пищеварения в виде болезней желчевыводящих путей от концентрации в крови фенола и ксилолов ( $R^2 = 0,43-0,81$ ;  $p = 0,0001$ ).

6. Установлена достоверная связь между повышением уровня эозинофилов, индекса эозинофилии в назальном секрете, содержанием прямого и общего билирубина в сыворотке крови и концентрацией фенола и ксилолов в крови экспонированных детей ( $R^2 = 0,12-0,84$ ;  $p = 0,0001$ ).

**Информация о вкладе авторов:** А.Н. Пережогин – статистическая обработка материала, написание текста рукописи; М.А. Землянова – концепция и дизайн исследования, редактирование; Ю.В. Кольдибекова – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме. Все соавторы: утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Финансирование:** Исследование выполнено без спонсорской поддержки в рамках бюджетного финансирования в соответствии с государственным заданием.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Настоящее исследование одобрено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровьем населения» Роспотребнадзора.

Законные представители детей добровольно подписали информированное согласие на участие и публикацию данных несовершеннолетних, участвующих в обследовании.

#### Список литературы (пп. 5–9, 11–23, 25–29 см. References)

1. Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Май И.В. Здоровье населения как целевая функция и критерий эффективности мероприятий федерального проекта «Чистый воздух» // Анализ риска здоровью. 2019. № 4. С. 4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.01
2. Горяев Д.В., Тихонова И.В., Новикова И.И. и др. Актуальность социально-гигиенической оценки региональных особенностей загрязнения атмосферного воздуха (на примере Красноярского края) // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: материалы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 13–15 мая 2015 г. Пермь: Книжный формат, 2015. С. 142–143.
3. Педенко А.С., Савватеева О.А. Экология деревообрабатывающей отрасли // Материалы X Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум»; 2018. Доступно по: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018005341>. Ссылка активна на 08 февраля 2021.
4. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Тарантин А.В. Нарушение белкового состава крови человека в условиях воздействия ароматических углеводородов // Экология человека. 2013. Т. 7. С. 15–26.
5. Ширицкий В.П. Молекулярная физиология эндотелия и механизмы проницаемости сосудов // Успехи физиологических наук. 2011. Т. 42, № 1. С. 18–32.
6. Толмачева О.Г., Голованова Е.С., Аминова А.И. и др. Гепатобилиарные нарушения у детей в условиях антропогенного воздействия химических веществ // Фундаментальные исследования. 2012. № 8-1. С. 162–168. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30289> (дата обращения: 15.02.2021).
7. Зинченко В.П., Туровская М.В., Туровский Е.А. и др. Кальций-связывающие белки защищают гаммергические нейроны гиппокампа от гипоксии и ишемии in vitro // Биологические мембраны. 2017. Т. 34. № 5. С. 68–80. DOI: 10.7868/S0233475517050085

#### References

1. Popova AYu, Zaitseva NV, May IV. Population health as a target function and criterion for assessing efficiency of activities performed within “pure air” federal project. *Health Risk Analysis*. 2019; (4):4–13. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.4.01>.eng
2. Goryaev DV, Tikhonova IV, Novikova II, et al. [The relevance of the socio-hygienic assessment of regional features of atmospheric air pollution (on the example of the Krasnoyarsk Territory).] In: *Actual Problems of Safety and Health Risk Analysis for the Population under the Influence of Environmental Factors: Proceedings of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, Perm, 13-15 May 2015*. Popova AYu, Zaitseva NV, editors. Perm: Knizhnyy Format Publ., 2015. Pp. 142–143. (In Russian).
3. Pedenko AS, Savvateeva OA. Ecology of the woodworking industry. In: *Proceedings of the 10th International Student Scientific Conference “Student Scientific Forum – 2018”*. Available at: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018005341>. Accessed: 8 Feb 2021. (In Russian).
4. Zaytseva NV, Zemlyanova MA, Tarantin AV. Human protein blood count disorders under impact of aromatic hydrocarbons. *Ekologiya Cheloveka [Human Ecology]*. 2013; (7):15–26. (In Russian).
5. Hu C, Hou J, Zhou Y, et al. Association of polycyclic aromatic hydrocarbons exposure with atherosclerotic cardiovascular disease risk: A role of mean platelet volume or club cell secretory protein. *Environ Pollut*. 2018; 233:45–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.10.042>
6. Alshaarawy O, Zhu M, Ducatman A, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers and serum markers of inflammation. A positive association that is more evident in men. *Environ Res*. 2013; 126:98–104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.07.006>
7. Salmina AB, Petrova MM, Taranushenko TE, et al. Alteration of neuron-glia interactions in neurodegeneration: molecular biomarkers and therapeutic strategy. In: *Neurodegenerative Diseases: Processes, Prevention, Protection and Monitoring*. Chang RC-C, editor. InTech, 2011. Pp. 273–300. DOI: <https://doi.org/10.5772/29157>
8. Ricci G, Volpi L, Pasquali L, et al. Astrocyte-neuron interactions in neurological disorders. *J Biol Phys*. 2009; 35(4):317–336. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10867-009-9157-9>
9. Niaz K, Bahadar H, Maqbool F, et al. A review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns. *EXCLI J*. 2015; 14:1167–86. DOI: <https://doi.org/10.17179/excli2015-623>
10. Shirinsky VP. Molecular physiology of endothelium and mechanisms of vascular permeability. *Uspekhi Fiziolicheskikh Nauk*. 2011; 42(1):18–32. (In Russian).
11. Hsieh HJ, Liu CA, Huang B, et al. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. *J Biomed Sci*. 2014; 21(1):3. DOI: <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-3>

12. Toxicological profile for phenol. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry; September, 2008. 269 p.
13. Toxicological profile for benzene. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry; August 2007. 438 p.
14. Arslan E, Samanci B, Samanci BS, *et al.* Effects of xylene on respiratory mucosa in rats. *Int J Morphol.* 2016; 34(3):934–938. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022016000300019>
15. Karatepe HO, Kilincaslan H, Berber M, *et al.* The effect of vascular endothelial growth factor overexpression in experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2014; 30(3):327–332. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-013-3460-z>
16. Nawijn MC, Hackett TL, Postma DS, *et al.* E-cadherin: gatekeeper of airway mucosa and allergic sensitization. *Trends Immunol.* 2011; 32(6):248–255. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.03.004>
17. Zemans RL, Colgan SP, Downey GP. Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009; 40(5):519–535. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2008-0348TR>
18. Wills-Karp M, Nathan A, Page K, *et al.* New insights into innate immune mechanisms underlying allergenicity. *Mucosal Immunol.* 2010; 3(2):104–110. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2009.138>
19. Ishiyama N, Lee S-H, Liu S, *et al.* Dynamic and static interactions between p120 catenin and E-cadherin regulate the stability of cell–cell adhesion. *Cell.* 2010; 141(1):117–128. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.017>
20. McCall IC, Betanzos A, Weber DA, *et al.* Effects of phenol on barrier function of a human intestinal epithelial cell line correlate with altered tight junction protein localization. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 241(1):61–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.08.002>
21. Mandell KJ, Babbitt BA, Nusrat A, *et al.* Junctional adhesion molecule 1 regulates epithelial cell morphology through effects on beta1 integrins and Rap1 activity. *J Biol Chem.* 2005; 280(12):11665–74. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M412650200>
22. Steinbacher T, Kummer D, Ebnet K. Junctional adhesion molecule–A: functional diversity through molecular promiscuity. *Cell Mol Life Sci.* 2018; 75(8):1393–1409. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2729-0>
23. Khounlotham M, Kim W, Peatman E, *et al.* Compromised intestinal epithelial barrier induces adaptive immune compensation that protects from colitis. *Immunity.* 2012; 37(3):563–573. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.06.017>
24. Tolmacheva OG, Golovanova ES, Aminova AI, *et al.* Hepatobiliary damage in children residing in conditions of anthropogenic impact of chemical matter. *Fundamental'nye Issledovaniya.* 2012; (8-1):162–168. Available at: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30289>. Accessed: 15 Feb 2021. (In Russian).
25. Reyes-Soffer G, Moon B, Hernandez-Ono A, *et al.* Complex effects of inhibiting hepatic apolipoprotein B100 synthesis in humans. *Sci Transl Med.* 2016; 8(323):323ra12. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad2195>
26. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, *et al.* Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011; 32(11):1345–1361. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr112>
27. Patri M. Synaptic transmission and amino acid neurotransmitters. In: *Neurochemical Basis of Brain Function and Dysfunction.* Heinbockel T, editor. IntechOpen, 2019. Pt 2. Pp. 539–981. DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.82121>
28. Jansen M, Dannhardt G. Antagonists and agonists at the glycine site of the NMDA receptor for therapeutic interventions. *Eur J Med Chem.* 2003; 38(7–8):661–670. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(03\)00113-2](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(03)00113-2)
29. Köhr G. NMDA receptor function: subunit composition versus spatial distribution. *Cell Tissue Res.* 2006; 326(2):439–446. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-006-0273-6>
30. Zinchenko VP, Turovskaya MV, Turovsky EA, *et al.* Calcium-binding proteins protect gabaergic neurons of the hippocampus from hypoxia and ischemia in vitro. *Biologicheskie Membrany.* 2017; 34(5):68–80. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.7868/S0233475517050085>

Статья получена: 17.01.21  
 Принята в печать: 03.03.21  
 Опубликовано: 31.03.21

