

© Землянова М.А., Тихонова И.В., 2019

УДК 612.06

РЕАЛИЗАЦИЯ РИСКОВ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ЭКСПОЗИЦИИ, СВЯЗАННОЙ С ХОЗЯЙСТВЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ СУБЪЕКТА ПО ПРОИЗВОДСТВУ ГЛИНОЗЕМА

М.А. Землянова¹, И.В. Тихонова²¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, ул. Монастырская, д. 82, г. Пермь, 614045, Россия²Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю, ул. Каратанова, д. 21, г. Красноярск, 660049, Россия

Предприятия по производству глинозема относятся к числу лидирующих источников загрязнения атмосферного воздуха широким спектром загрязняющих веществ, опасных для органов дыхания человека. Актуальным является исследование и оценка реализации рисков развития заболеваний органов дыхания у детей, проживающих в зоне воздействия компонентов выбросов предприятия по производству глинозема. Проведена оценка качества атмосферного воздуха территории наблюдения и сравнения по данным мониторинговых наблюдений, оценка риска неканцерогенных эффектов со стороны органов дыхания, выполнено количественное определение содержания в крови и моче химических веществ, адекватных факторам риска, проанализирована структура отдельных групп болезней органов дыхания, оценены причинно-следственные связи нарушений лабораторных показателей с повышенным содержанием в биосредах химических веществ. Установлено, что на территории с размещением производства металлургического глинозема формируется аэрогенная экспозиция химическими загрязнителями, обуславливающая риск развития заболеваний органов дыхания, который превышает приемлемый уровень до 49,9 раза. У экспонированных детей установлено повышенное до 4,2 раза содержание в крови марганца, хрома, никеля, меди, ксилолов, формальдегида и в моче алюминия, фторид-иона относительно показателей в группе сравнения. Выявлен высокий уровень дополнительной заболеваемости болезнями органов дыхания (в 1,8 раза), в структуре которых чаще выявляются хронические лимфо-пролиферативные болезни носоглотки и воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (до 6,6 раза чаще), воспалительные заболевания с преобладанием механизма аллергического воспаления (до 2,1 раза чаще). Установлены негативные эффекты со стороны органов дыхания в виде активации антиоксидантных процессов, развития воспалительной реакции, местной, общей и специфической сенсибилизации дыхательных путей, что подтверждает реализацию рисков развития заболеваний органов дыхания у детей в зоне экспозиции химических факторов, связанных с хозяйственной деятельностью субъекта по производству глинозема.

Ключевые слова: производство глинозема, загрязнение атмосферного воздуха, заболеваемость болезнями органов дыхания, детское население, причинно-следственные связи, негативные эффекты, оценка реализации рисков.

Для цитирования: 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. 2019. № 11 (320). С. 42–47. DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-320-11-42-47>

M.A. Zemlyanova, I.V. Tikhonova □ OCCURRENCE OF THE RISKS FOR DEVELOPMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN EXPOSED TO THE CHEMICAL FACTORS OF THE EXPOSURE OF ALUMINA REFINERY-ASSOCIATED BUSINESS ACTIVITY □ Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of Rosпотребнадзор, 82 Monastyrskaya, Perm, 614045, Russia; Rosпотребнадзор Office in the Krasnoyarsk Region, 21 Karatanov Str., Krasnoyarsk, 660049, Russia.

Alumina refineries are among the leading sources of atmospheric air pollution with a wide range of pollutants hazardous to human respiratory organs. It is relevant to study and evaluate the occurrence of the risks for development of respiratory diseases in children living in the area affected by the emission components of an alumina refinery. We assessed air quality of the area under observation and comparison according to monitoring observations, risk of non-carcinogenic effects from the respiratory organs. The content of chemicals in the blood and urine adequate to risk factors was quantified. The structure of individual groups of respiratory diseases was analyzed. The causal relationships of violations of laboratory parameters with an increased content of chemicals in biological media were evaluated. It was found that an aerogenic exposure of chemical pollutants is formed on the territory with the production of metallurgical alumina. It determines the risk for development of respiratory diseases, exceeding an acceptable level up to 49.9 times. In the exposed children, the content of manganese, chromium, nickel, copper, xylenes, formaldehyde and aluminum, fluoride ion in the urine was increased to 4.2 times in relation to the indices in the comparison group. A high level of additional respiratory morbidity (1.8 times) was revealed. Chronic lymphoproliferative diseases of the nasopharynx and inflammatory diseases of the upper respiratory tract (up to 6.6 times more often), inflammatory diseases with a predominance of the mechanism of allergic inflammation (up to 2.1 times more often) are more often detected in the framework of the respiratory diseases. Negative effects on the part of the respiratory system in the form of activation of antioxidant processes, the development of an inflammatory reaction, local, general and specific sensitization of the respiratory tract were established. It confirms the occurrence of the risks for the development of respiratory diseases in children in the exposure area of the chemical factors of alumina refinery-associated economic activity.

Keywords: alumina production, air pollution, respiratory morbidity, child population, causal relationships, negative effects, risk assessment.

For citation: Zemlyanova M.A., Tikhonova I.V. Realizatsiya riskov razvitiya zaboolevaniy organov dykhaniya u detei, podvergayushchikhsya vozdeystviyu khimicheskikh faktorov ekspozitsii, svyazannoi s khozyaistvennoi deyatel'nost'yu sub'ekta po proizvodstvu glinozema [Occurrence of the risks for the development of respiratory diseases in children exposed to the chemical factors of alumina refinery-associated economic activity]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2019, no. 11 (320), pp. 42–47. (In Russ.) DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-320-11-42-47>

К числу лидирующих источников загрязнения объектов окружающей среды, в первую очередь атмосферного воздуха, в результате нарушений обязательных требований санитарного законодательства хозяйствующими субъектами относятся

предприятия по производству первичного алюминия, развивающиеся в настоящее время высокими темпами [4]. В России собственное производство глинозема составляет порядка 2 млн тонн в год, что соответствует 15 % мирового объема [7].

Производство сосредоточено преимущественно у источников сырья и представлено несколькими предприятиями, самые мощные и современные из них (75 % российского производства) это Богословское и Уральское предприятия в Свердловской области, Ачинское предприятие в Красноярском крае; менее значимые – Волховское, Бокситогорское, Пикалевское предприятия в Ленинградской области, Кандалакское предприятие в Мурманской области и др. [8].

При производстве глинозема с учетом применения того или иного метода переработки сырья в атмосферный воздух жилой застройки поступает широкий спектр загрязняющих веществ, представляющих опасность для жизненно важных органов и систем, в том числе для органов дыхания [6]. Основное загрязнение воздушной среды в регионах с размещением предприятий производства глинозема формируется за счет поступления с пылегазовыми выбросами взвешенных веществ, в состав которых входят алюминий, медь, никель, марганец, ванадий, кобальт, железо, свинец (доля этих металлов в общем количестве выбрасываемой технологической пыли составляет около 20 % [3]), неорганических соединений фтора и др.

Большинство перечисленных загрязняющих веществ при ингаляционном поступлении способно проникать в верхние и нижние отделы дыхательных путей, включая бронхиолы и альвеолы и оказывать неблагоприятное воздействие на организм в виде развития дыхательной недостаточности с усилением каталитической генерации активных форм кислорода, воспалительных изменений с последующим развитием апоптоза альвеолярных эпителиоцитов [5, 12, 17]. Некоторые химические вещества (хром, формальдегид, никель) оказывают сенсибилизирующее действие на организм [16, 18]. В экспериментальных исследованиях установлено, что увеличение количества клеточных элементов (нейтрофилов, эозинофилов) в капиллярах альвеол приводит к разрушению эпителия бронхиол [5]. В результате этого создаются благоприятные условия для развития воспалительной реакции, а снижение неспецифических факторов местной защиты легких и иммунологической резистентности приводит к возникновению различных нарушений со стороны органов дыхания [1, 15].

В ряде российских и зарубежных эпидемиологических исследований [9, 13, 14] как по данным государственной статистики, так и по данным обращаемости за медицинской помощью, установлена реализация внешнесредового риска в части формирования повышенного уровня общей и первичной заболеваемости болезнями органов дыхания (аллергическим ринитом, бронхиальной астмой, хроническими болезнями миндалин и аденоидов, ринитом и тонзиллитом) до 1,8 раза у детей, проживающих в регионах с размещением стационарных источников промышленных предприятий, в том числе металлургического профиля [10]. Установленные достоверные связи между воздействием идентифицированных химических факторов риска при комплексном поступлении и уровнем первичной заболеваемости болезнями органов дыхания позволяют предположить, что при сохранении уровня аэрогенной экспозиции можно ожидать дополнительно к фоновому уров-

ню увеличение общей заболеваемости болезнями органов дыхания у детей (более 500 случаев в год), одна треть которой обусловлена воздействием идентифицированных химических факторов риска, связанных с хозяйственной деятельностью субъекта по производству металлургического глинозема.

В связи с этим актуальным является углубленное исследование и оценка реализации рисков развития заболеваний органов дыхания у детей, подвергающихся воздействию химических факторов, связанных с хозяйственной деятельностью субъекта по производству глинозема.

Цель исследования – оценка реализации риска развития нарушений со стороны органов дыхания у детей, подвергающихся воздействию химических компонентов выбросов крупного производства металлургического глинозема.

Материалы и методы. Объектами исследования явились хозяйствующий субъект, основной деятельностью которого является производство глинозема, атмосферный воздух и состояние здоровья детей, подвергающихся экспозиции химических факторов риска, связанных с хозяйственной деятельностью субъекта по производству глинозема. В качестве сравнения выбрана территория с отсутствием размещения вышеуказанного вида производства.

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха территории наблюдения и сравнения выполнена на основании сопоставления концентрации химических веществ с гигиеническими нормативами содержания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе селитебной застройки.

Оценка риска неканцерогенных эффектов со стороны органов дыхания у детей при воздействии химических веществ, обладающих однонаправленным действием, выполнена в соответствии с Руководством Р 2.1.10.1920–04¹. Установление зон неприемлемого риска для выбора группы наблюдения выполнено на основе расчетов рассеивания химических веществ в атмосферном воздухе от источников выбросов хозяйственного субъекта по выпуску глинозема.

Контингентом углубленного обследования являлись дети в возрасте 4–7 лет – 224 ребенка из группы наблюдения и 51 ребенок из группы сравнения. Группы по половозрастным характеристикам, материальному положению семьи, санитарно-бытовым условиям проживания, образу жизни были сопоставимы. Обследование выполнено с обязательным соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2013).

Исследование содержания в биосредах химических веществ, адекватных факторам риска (в крови – алюминия, ванадия, марганца, никеля, хрома, меди, о-, п-, м-ксилолов, толуола, формальдегида; в моче – фторид-иона и алюминия) выполнено в соответствии с действующими в РФ методическими подходами^{2,3,4,5} с использованием газовой и ВЭЖ-хроматографии, масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, ион-селективной потенциометрии. Критериями оценки результатов являлись референтные уровни [11] и показатели группы сравнения. Клиническое обследование осуществлено стандартными клиническими методами в соответствии со специально разработанными протоколами. В перечне исследованных биохимических

¹ Р 2.1.10.1920–04 «Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ». М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.

² МУК 4.1.765–99 «Газохроматографический метод количественного определения ароматических (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилол) углеводородов в биосредах (кровь)».

³ МУК 4.1.3230–14 «Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой».

⁴ МУК 4.1.2111–06 «Измерение массовой концентрации формальдегида, ацетальдегида, пропионового альдегида, масляного альдегида и ацетона в пробах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии».

⁵ МУК 4.1.773–99 «Количественное определение ионов фтора в моче с использованием ионселективного электрода».

и иммунологических показателей в биосредах учтено, что критическим органом-мишенью воздействия изучаемых соединений являются органы дыхания.

Интенсивность процессов окисления оценивали по уровню гидроперекисей липидов в сыворотке крови; состояние антиоксидантной защиты – по общей антиоксидантной активности плазмы крови, Cu/Zn-супероксиддисмутазы в сыворотке крови; нарушения иммунорегуляции – по показателям сенсибилизации (содержание IgE общего и специфических IgE к марганцу, хрому и IgG к алюминию в сыворотке крови, индекса эозинофилии в назальном секрете, эозинофилов, эозинофильно-лимфоцитарного индекса в крови); состояние крови и наличие воспалительной реакции – по показателям красного и белого ростков кроветворения (по содержанию эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, гемоглобина, гематокрита в крови, С-реактивного белка в сыворотке крови); состояние клеточного и гуморального звена иммунитета – по содержанию абсолютного и относительного числа CD127-лимфоцитов, CD95+лимфоцитов, IL-1бета; активность апоптоза – по содержанию белка Вах и белка bcl2, TNF-рецептора в сыворотке крови. Исследования выполнены с помощью автоматического гематологического (AcT5diff AL, Beckman Coulter Inc.), биохимического (Konelab 20, ThermoFisher) и иммуноферментного (Infinite F50, Tecan) анализаторов, проточного цитофлуориметра (FACSCalibur, Becton Dickinson and company). Изменения показателей оценивали на основании сравнительного анализа с показателями физиологической нормы и группы сравнения.

Выполнено моделирование причинно-следственных связей «средняя годовая концентрация загрязняющих веществ в атмосферном воздухе – содержание химических веществ в биологических средах (маркеры экспозиции) – отклонение клинико-лабораторных показателей от физиологической нормы (маркер ответа)». Обоснование маркеров экспозиции выполнено на основании выявленных причинно-следственных связей «содержание вещества в биосреде – содержание вещества в атмосферном воздухе». Значимые связи описывали с помощью модели линейной регрессии. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistika 6.0 и специальных программных продуктов, сопряженных с приложениями MS Office. Оценку статистической достоверности групповых различий (р) средних (М) и процентов (%) про-

водили с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента ($t > 2$), оценку различия дисперсий – с помощью критерия Фишера ($F > 3,96$). Различия считали достоверными при заданном критерии значимости $p \leq 0,05$ [2].

Результаты исследования. Оценка потенциального риска развития заболеваний органов дыхания у детей, формирующегося неудовлетворительным качеством атмосферного воздуха (до 8,92 ПДКс.с.) территории наблюдения по содержанию алюминия, марганца, фторидов твердых и газообразных, взвешенных веществ и микродисперсных частиц PM10 и PM2,5 показала, что риск развития заболеваний органов дыхания превышает приемлемый уровень в среднем до 31 раза (максимально до 49,9 раза).

При углубленной оценке реализации риска у детей группы наблюдения установлены достоверные различия среднего содержания в крови алюминия, ванадия, меди, никеля, хрома, марганца относительно аналогичных показателей в крови детей группы сравнения (кратность превышения составила 1,2–2,0 раза, $p = 0,002–0,04$). Доля проб с повышенным содержанием этих металлов составила до 32,0–52,0 % (по никелю, марганцу, алюминию, хрому) и до 68,2–100 % (по ванадию и меди) от общего количества исследованных проб (табл. 1).

Средние концентрации фторид-иона и алюминия в моче детей превышали в 1,6 и 4,5 раза соответственно аналогичные показатели у детей группы сравнения, доля проб с повышенным содержанием данных веществ в моче зарегистрирована на уровне 62,8 и 67,2 % от общего количества исследованных проб ($p = 0,0001$). Превышение референтных значений (RfL фторид-иона в моче 0,2 мг/дм³, алюминия в моче 0,0065 ± 0,0035 мг/дм³) составило 3,0 и 4,2 раза соответственно. В крови детей группы наблюдения обнаружено наличие ксилола, средняя концентрация которого превысила в 2,6 раза (52,8 % проб от общего количества исследованных проб) показатель в группе сравнения ($p = 0,01$). Содержание в крови формальдегида превысило в 1,4 раза (44,7 % проб) показатель у детей группы сравнения ($p = 0,041$).

На основании полученных достоверных моделей зависимости ($R^2 = 0,12–0,38$; $p = 0,0001–0,048$) концентрации веществ в крови на уровне, превышающем для алюминия 0,017 мг/дм³, марганца 0,012 мг/дм³, меди 0,60 мг/дм³, никеля 0,003 мг/дм³, хрома 0,002 мг/дм³, ксилолов 0,0001–0,0005 мг/дм³, гидрофторида 0,45 мг/дм³, формальдегида 0,04 мг/дм³, обоснованы в качестве маркеров экспозиции.

Таблица 1. Сравнительный анализ содержания химических веществ, тропных к органам дыхания, в биосредах детей группы наблюдения и группы сравнения

Table 1. Comparative analysis of the chemicals' content tropic to the respiratory system in the biological media of children of the observation group and the comparison group

| Показатель | Среднее значение (M ± m), мг/дм ³ | | Кратность различий показателей между группами | Доля проб с повышенным показателем относительно группы сравнения, % | Достоверность межгруппового различия по средним ($p \leq 0,05$) | |
|------------|--|-------------------|---|---|---|--------|
| | Группа наблюдения | Группа сравнения | | | | |
| В крови | Алюминий | 0,037 ± 0,007 | 0,022 ± 0,006 | 1,7 | 36,8 | 0,002 |
| | Ванадий | 0,00008 ± 0,00003 | 0,00004 ± 0,00001 | 2,0 | 100,0 | 0,034 |
| | Марганец | 0,015 ± 0,001 | 0,010 ± 0,001 | 1,5 | 32,0 | 0,048 |
| | Медь | 0,858 ± 0,025 | 0,735 ± 0,070 | 1,2 | 68,3 | 0,002 |
| | Никель | 0,004 ± 0,0005 | 0,002 ± 0,0007 | 2,0 | 38,6 | 0,003 |
| | Хром | 0,004 ± 0,0003 | 0,0035 ± 0,0002 | 1,1 | 52,0 | 0,040 |
| | Формальдегид | 0,056 ± 0,009 | 0,040 ± 0,007 | 1,4 | 44,7 | 0,041 |
| | О-ксилол | 0,0028 ± 0,0002 | 0,0011 ± 0,0002 | 2,6 | 52,8 | 0,010 |
| | П-, м-ксилол | 0,0004 ± 0,00001 | 0,0003 ± 0,0001 | 1,3 | 40,3 | 0,454 |
| | Толуол | 0,0011 ± 0,00005 | 0,0012 ± 0,0001 | 0,9 | 8,9 | 0,051 |
| В моче | Алюминий | 0,027 ± 0,005 | 0,006 ± 0,0016 | 4,5 | 67,2 | 0,0001 |
| | Фторид-ион | 0,588 ± 0,077 | 0,373 ± 0,078 | 1,6 | 62,8 | 0,0001 |

Клиническое обследование детей показало, что у детей группы наблюдения приоритетное место занимает класс болезней органов дыхания (МКБ – 10: J06; J20; J30.1; J30.3; J31.0; J31.2; J32.9; J35.0; J35.1; J35.2; J44; J45.8), доля заболеваний в общей структуре заболеваний составила 93 %. У детей группы сравнения болезням органов дыхания принадлежит третий ранг, доля в структуре составила 52,9 % ($p = 0,0001$) (табл. 2).

В целом распространенность патологии органов дыхания у детей группы наблюдения в 1,8 раза выше, чем в группе сравнения, и имеет статистически значимые различия ($p = 0,0001-0,005$). При анализе структуры отдельных групп болезней органов дыхания выявлено, что в группе наблюдения достоверно чаще регистрировались заболевания, в этиопатогенезе которых значимую роль играют механизмы аллергического воспаления (МКБ – 10: J30.3, J39.3, J45.0) – в 40,5 % случаев, что в 2,1 раза выше показателя группы сравнения (19,6 %, $p = 0,005$), а также хронические лимфо-пролиферативные и воспалительные заболевания органов дыхания (J31.0, J31.2, J35.1, J35.2, J35.3) – в 51,2–51,6 % случаев, что в 2,4–6,6 раза выше показателя группы сравнения (7,8–21,6 %, $p = 0,0001$).

Анализ частоты регистрации отдельных нозологических форм в указанных группах болезней органов дыхания показал, что встречаемость хронического аденонозиллита, аденоидита, ринита в группе наблюдения в 3,2–5,7 раза выше, а реакция гиперчувствительности верхних дыхательных путей в 1,9 раза выше относительно данных показателей в группе сравнения. Хронический фарингит выявлен в 27,7 % случаев в группе наблюдения, а среди детей группы сравнения признаков хронического фарингита не выявлено ни у одного ребенка. Обращает на себя внимание то, что у каждого ребенка группы наблюдения диагностировано одновременно 2–4 заболевания органов дыхания при 1–2 заболеваниях у детей в группе сравнения.

Установлена зависимость частоты выявления у детей болезней органов дыхания как класса в целом, от концентрации алюминия, меди, никеля в крови ($R^2 = 0,25-0,36$; $p = 0,0001$). При этом оценка причинно-следственных связей развития отдельных подгрупп заболеваний и экспозиции изучаемых факторов показала наличие достоверной зависимости аллергических заболеваний верхних дыхательных путей от концентрации марганца, хрома и меди в крови ($R^2 = 0,44-0,48$; $p = 0,0001$), алюминия в моче ($R^2 = 0,31$; $p = 0,0001$); заболеваний

верхних дыхательных путей лимфо-пролиферативного и хронического воспалительного характера от концентрации алюминия и фторид-иона в моче ($R^2 = 0,20-0,29$; $p = 0,0001$), марганца в крови ($R^2 = 0,19$; $p = 0,0001$).

На основании выполненного статистического моделирования причинно-следственных связей у детей группы наблюдения установлен комплекс негативных эффектов, показатели которых имеют достоверные отклонения от показателей группы сравнения и доказано связаны с повышенным содержанием в крови химических компонентов, адекватных факторам риска (маркерами экспозиции) (табл. 3).

Негативные эффекты со стороны органов дыхания, доказано связанные с повышенным содержанием в биосредах химических веществ, адекватных факторам риска, у детей группы наблюдения относительно показателей группы сравнения характеризуются:

- интенсификацией процессов антиоксидантной защиты в ответ на повышение активности процессов окисления (повышение средней концентрации СОД и АОА в крови в 1,7 и в 1,2 раза соответственно ($p = 0,0001-0,002$), доказано связанным с повышенным содержанием хрома, о-ксилола в крови и алюминия, фторид-иона в моче ($R^2 = 0,13-0,54$; $17,96 \leq F \leq 188,8$; $p = 0,0001$);

- развитием обшей, местной и специфической сенсibilизацией органов дыхания (повышение индекса эозинофилии в 1,9 раза ($p = 0,002$), связанное с повышенным содержанием марганца, никеля, меди, хрома в крови и алюминия в моче ($R^2 = 0,15-0,64$; $13,13 \leq F \leq 435,18$; $p = 0,0001-0,002$); увеличение числа эозинофилов в 1,4–1,5 раза ($p = 0,015-0,021$), доказано связанное с повышенным уровнем марганца, меди, никеля, формальдегида в крови и алюминия в моче ($R^2 = 0,12-0,17$; $5,49 \leq F \leq 42,42$; $p = 0,0001-0,026$); повышение среднего уровня IgE общего в 1,5 раза ($p = 0,031$) и IgE специфического к хрому в 2–2,5 раза, IgG к алюминию в 1,5 раза в сыворотке крови ($p = 0,0001-0,031$), доказано связанное с повышенным уровнем марганца, хрома в крови и алюминия в моче ($R^2 = 0,12-0,22$; $13,13 \leq F \leq 435,18$; $p = 0,0001$);

- усилением воспалительной реакции, вероятно связанной с органами дыхания (повышение содержания лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов в крови и СРБ высокочувствительного в сыворотке крови в 1,2–1,5 раза ($p = 0,008-0,02$), связанных с повышенным уровнем меди, формальдегида

Таблица 2. Частота регистрации болезней органов дыхания и отдельных нозологических форм у обследованных детей ($p \leq 0,05$)

Table 2. Frequency of registration of respiratory diseases and individual nosological forms in the examined children ($p \leq 0.05$)

| Класс болезней / Нозологические формы заболеваний (МКБ-10) | Группа наблюдения, % | Группа сравнения, % | Достоверность различий (p) |
|---|----------------------|---------------------|----------------------------|
| Болезни органов дыхания (J00.0–J45.0), в том числе: | 93,0 | 52,9 | 0,0001 |
| – заболевания органов дыхания аллергической этиологии (J30.3, J39.3, J45.8) | 40,5 | 19,6 | 0,005 |
| – хронические лимфо-пролиферативные заболевания органов дыхания (J35.1, J35.2, J35.3) | 51,2 | 21,6 | 0,0001 |
| – хронические воспалительные заболевания органов дыхания (J31.0, J31.2) | 51,6 | 7,8 | 0,0001 |
| – острые воспалительные заболевания органов дыхания (J31.0, J31.2) | 19,0 | 13,7 | 0,374 |
| Хронический аденонозиллит (J35.3) | 18,8 | 5,9 | 0,025 |
| Аденоидит (J35.2) | 19,3 | 3,9 | 0,007 |
| Гипертрофия небных миндалин (J35.1) | 14,8 | 15,7 | 0,871 |
| Вазомоторный ринит (J30.0) | 1,2 | 0,0 | 0,432 |
| Аллергический ринит/риносинусит (J30.3) | 19,0 | 19,6 | 0,922 |
| Хронический ринит (J31.0) | 44,5 | 7,8 | 0,0001 |
| Хронический фарингит (J31.2) | 27,7 | 0,0 | 0,0001 |
| Бронхиальная астма (J45.8) | 0,8 | 3,9 | 0,086 |
| Реакция гиперчувствительности верхних дыхательных путей (J39.3) | 22,3 | 11,8 | 0,093 |

Таблица 3. Параметры моделей зависимости «маркер экспозиции – показатель ответа» для детей
Table 3. Parameters for models of dependence «exposure marker – response indicator» for children

| Маркер экспозиции | Маркер эффекта | Направление изменения маркера эффекта | Критерий Фишера (F) | Достоверность модели ($p \leq 0,05$) | Коэффициент детерминации (R^2) |
|----------------------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|--|------------------------------------|
| Алюминий (моча) | Эозинофилы, абс. число | Повышение | 42,42 | 0,0001 | 0,17 |
| | Индекс эозинофилии | | 13,13 | 0,002 | 0,15 |
| | Супероксиддисмутаза | | 188,8 | 0,0001 | 0,54 |
| | Палочкоядерные нейтрофилы | | 37,11 | 0,0001 | 0,20 |
| | Ig специфический к алюминию | | 33,01 | 0,001 | 0,18 |
| | TNFR | | 564,7 | 0,0001 | 0,77 |
| | Vaх | | 541,7 | 0,0001 | 0,74 |
| Марганец (кровь) | Эозинофилы, абс. число | Повышение | 18,58 | 0,0001 | 0,16 |
| | Индекс эозинофилии | | 87,21 | 0,0001 | 0,25 |
| | Эозинофилы, отн. число | | 34,69 | 0,0001 | 0,12 |
| | IgE общий | | 59,41 | 0,0001 | 0,21 |
| | TNFR | | 1088,0 | 0,0001 | 0,81 |
| Медь (кровь) | Индекс эозинофилии | Повышение | 333,8 | 0,0001 | 0,57 |
| | Эозинофилы, отн. число | | 10,70 | 0,002 | 0,04 |
| | Лейкоциты | | 136,1 | 0,0001 | 0,35 |
| | Vaх | | 40,88 | 0,0001 | 0,18 |
| | p53 | | 192,8 | 0,0001 | 0,45 |
| | CD127 лимфоциты, абс. | | 62,963 | 0,0001 | 0,21 |
| | CD127 лимфоциты, отн. | | 251,57 | 0,0001 | 0,54 |
| Никель (кровь) | Эозинофилы, абс. число | Повышение | 34,32 | 0,0001 | 0,14 |
| | Индекс эозинофилии | | 435,1 | 0,0001 | 0,64 |
| | Эозинофилы, отн. число | | 6,98 | 0,012 | 0,03 |
| | Лимфоциты | | 16,95 | 0,0001 | 0,07 |
| | TNFR | | 374,9 | 0,0001 | 0,66 |
| | Vaх | | 22,80 | 0,0001 | 0,10 |
| Хром (кровь) | Супероксиддисмутаза | Повышение | 17,96 | 0,0001 | 0,13 |
| | Индекс эозинофилии | | 129,0 | 0,0001 | 0,34 |
| | Vaх | | 111,0 | 0,0001 | 0,42 |
| | TNFR | | 74,74 | 0,0001 | 0,30 |
| | IgE общий | | 22,05 | 0,0001 | 0,12 |
| | IgE специфический к хрому | | 15,91 | 0,0001 | 0,22 |
| | Интерлейкин-1бета | | 77,39 | 0,0001 | 0,73 |
| | О-ксилол (кровь) | | Антиоксидантная активность | Повышение | 186,4 |
| Фторид-ион (моча) | Антиоксидантная активность | Повышение | 42,10 | 0,0001 | 0,13 |
| Формальдегид (кровь) | Эозинофилы, абс. число | Повышение | 5,49 | 0,026 | 0,12 |
| | Палочкоядерные нейтрофилы | | 355,2 | 0,0001 | 0,84 |
| | Vaх | | 474,1 | 0,0001 | 0,70 |
| | p53 | | 60,25 | 0,0001 | 0,23 |
| | CD127 лимфоциты, абс. | | 241,1 | 0,0001 | 0,56 |
| | CD127 лимфоциты, отн. | | 179,8 | 0,0001 | 0,53 |

в крови и алюминия в моче ($R^2 = 0,20-0,84$; $15,91 \leq F \leq 59,41$; $p = 0,001-0,0001$);

– активацией клеточного и гуморального звена иммунитета (повышение содержания абсолютно и относительного числа CD127-лимфоцитов в 1,2–1,6 раза ($p = 0,012-0,036$), p53 в 1,8 раза ($p = 0,016$), IL-1бета в 6,4 раза ($p = 0,001$), доказано связанное с повышенным содержанием меди, хрома и формальдегида в крови ($R^2 = 0,21-0,56$; $60,25 \leq F \leq 251,4$; $p = 0,0001$);

– развитием апоптоза (повышение среднего содержания внутриклеточного белка Vaх и антиапоптотического белка bcl2 в сыворотке крови в 1,3–1,7 раза ($p = 0,004-0,036$), TNF-рецептора в 1,4 раза ($p = 0,05$), абсолютного и относительного числа CD95+ лимфоцитов в 1,3–1,5 раза в сыворотке крови ($p = 0,02-0,05$), что доказано связано с повышенным содержанием формальдегида, марганца, меди, никеля, хрома в крови и алюминия в моче ($R^2 = 0,10-0,81$; $22,8 \leq F \leq 1088,0$; $p = 0,0001$).

Таким образом, на основании выполненного углубленного обследования детей, подвергающихся экспозиции химических факторов риска от

источников производства глинозема, установлены факты реализации риска здоровью в виде более высокого уровня заболеваний органов дыхания, негативного воздействия идентифицированных в крови марганца, хрома, никеля, меди, ксилолов, формальдегида и в моче алюминия, фторид-иона на развитие лабораторных проявлений хронических лимфо-пролиферативных, воспалительных, в том числе с аллергическим компонентом, заболеваний верхних, средних и нижних отделов органов дыхания, имеющих повышенную частоту дополнительной встречаемости в обследованной субпопуляции.

Выводы

1. На территории с размещением крупного хозяйствующего субъекта по производству металлургического глинозема установленная аэрогенная экспозиция химических загрязнителями в селитебной застройке формирует риск развития заболеваний органов дыхания, превышающий приемлемый уровень до 49,9 раза.

2. У детей, подвергающихся воздействию аэрогенных химических факторов риска, установлено повышенное до 2,1–4,2 раза содержание марганца,

хрома, никеля, меди, ксилолов, формальдегида и в моче алюминия, фторид-иона относительно показателей в группе сравнения.

3. Для детей с повышенным содержанием химических веществ, адекватных факторам риска, характерен более высокий уровень заболеваемости болезнями органов дыхания (в 1,8 раза), в структуре которых чаще выявляются хронические лимфо-пролиферативные болезни носоглотки и воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (до 6,6 раза чаще), воспалительные заболевания с преобладанием механизма аллергического воспаления (до 2,1 раза чаще).

4. Индикаторами негативных эффектов со стороны органов дыхания являются повышение индекса эозинофилии в назальном секрете, количества эозинофилов, лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов в крови; уровня IgE общего, IgE специфического к марганцу и хрому, IgG специфического к алюминию в сыворотке крови; повышение уровня АОА и супероксиддисмутазы в сыворотке крови; повышение уровня CD127⁻ и CD95⁺ лимфоцитов, интерлейкина-1бета, внутриклеточного белка Вах и антиапоптотического белка bcl2, TNF-рецептора в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 13–18 см. References)

- Афонина Н.А. Заболеваемость детского населения болезнями органов дыхания как медико-социальная проблема (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2010. Т. 18. № 4. С. 157–162.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
- Ларионова Н.А. Воздействие предприятий алюминиевой промышленности на загрязнение окружающей среды // Экологическая геология: теория, практика и региональные проблемы: Материалы V Международной научно-практической конференции, 13–15 сентября, 2017. Севастополь, 2017. С. 78–80.
- Об утверждении Стратегии развития черной металлургии России на 2014–2020 годы и на перспективу до 2030 года и Стратегии развития цветной металлургии России на 2014–2020 годы и на перспективу до 2030 года: Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 05.05.2014 № 839 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://docplayer.ru/42205688> (дата обращения: 22.08.2019).
- Качельсон Б.А., Сутункова М.П., Привалова Л.И. и др. Оценка токсических эффектов наночастиц оксида никеля при ингаляционных воздействиях // Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 12 (309). С. 24–29.
- Плотко Э.Г., Иванова О.М. Условия формирования, уровни и структура загрязнения атмосферного воздуха в районе размещения современного глиноземного производства // Гигиена и профпатология в горно-металлургической промышленности. 1990. С. 38–45.
- Производство алюминия: Информационно-технический справочник по наилучшим доступным технологиям ИТС11-2016. М.: Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии, 2016. 146 с.
- Развитие и размещение цветной металлургии [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://poznayka.org/s3760t1.html> (дата обращения: 09.08.2019).
- Сетко А.Г., Очнева Г.И., Сетко И.М. Факторы, формирующие здоровье детского населения, проживающего на урбанизированных территориях, и оценка риска их воздействия // Вестник ОГУ. Приложение: Биология и медицина. 2005. № 5. С. 104–106.
- Степанов Н.А., Ледяйкина Л.В., Верещагина В.С., Куняева Т.А. Показатели заболеваемости бронхиальной астмой в Мордовии // Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 7 (304). С. 57–60.
- Тиц Н.У. Клиническое руководство по лабораторным тестам. М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. 570 с.
- Шалина Т.И. Гигиеническая оценка риска здоровью населения в зоне влияния производств алюминия // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 8. С. 128–129.
- Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical statistics]. Moscow: Praktika Publ., 1998, 459 p. (In Russ.)
- Larionova N.A. Vozeistvie predpriyatii aluminiovoi promyshlennosti na zagryaznenie okruzhayushchei sredy [Impact of aluminum enterprises on environmental pollution]. Materialy V Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii: «Ekologicheskaya geologiya: teoriya, praktika i regional'nye problemy», 13–15 sentyabrya, 2017. Sevastopol, 2017, pp. 78–80. (In Russ.)
- Ob utverzhdenii Strategii razvitiya chernoii metallurgii Rossii na 2014–2020 gody i na perspektivu do 2030 goda i Strategii razvitiya tsvetnoi metallurgii Rossii na 2014–2020 gody i na perspektivu do 2030 goda: Prikaz Ministerstva promyshlennosti i torgovli RF ot 05.05.2014 no. 839 [On approval of the Strategy for the development of ferrous metallurgy in Russia for 2014–2020 and for the long-term until 2030 and the Strategy for the development of non-ferrous metallurgy in Russia for 2014–2020 and for the long-term until 2030: Order no. 839 approved by the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation, dated May 5, 2014]. Available at: <https://docplayer.ru/42205688> (accessed: 22.08.2019). (In Russ.)
- Katsnel'son B.A., Sutunkova M.P., Privalova L.I. et al. Otsenka toksicheskikh effektov nanochastits oksida nikelya pri ingyalyatsionnykh vozeistviyakh [Toxic effects assessment of nickel oxide nanoparticles by inhalation]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, no. 12 (309), pp. 24–29. (In Russ.)
- Plotko E.G., Ivanova O.M. Usloviya formirovaniya, urovni i struktura zagryazneniya atmosfernogo vozdukhа v raione razmeshcheniya sovremennogo glinozemnogo proizvodstva [Formation conditions, levels and structure of atmospheric air pollution in the deployment area of modern alumina production]. *Gigiya i profpatologiya v gorno-metallurgicheskoi promyshlennosti*, 1990, pp. 38–45. (In Russ.)
- Proizvodstvo alyuminiya: Informatsionno-tekhnicheskii spravochnik po nailuchshim dostupnym tekhnologiyam ITS11-2016 [Aluminum production: Information and technical guide to the best available technologies on ITS11-2016]. Moscow: Federal'noe agentstvo po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii Publ., 2016, 146 p. (In Russ.)
- Razvitie i razmeshchenie tsvetnoi metallurgii [Development and deployment of non-ferrous metallurgy]. Available at: <https://poznayka.org/s3760t1.html> (accessed: 09.08.2019). (In Russ.)
- Setko A.G., Ochneva G.I., Setko I.M. Faktory, formiruyushchie zdorov'e detskogo naseleniya, prozhivayushchego na urbanizirovannykh territoriyakh, i otsenka riska ikh vozeistviya [Factors shaping the health of the child population living in urban areas and risk assessment of their impact]. *Vestnik OGU*, 2005, no. 5, pp. 104–106. (In Russ.)
- Stepanov N.A., Ledyaikina L.V., Vereshchagina V.S., Kunyaeva T.A. Pokazateli zabolvaemosti bronkhial'noi astmoi v Mordovii [Morbidity rate of bronchial asthma in Mordovia]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2018, no. 7 (304), pp. 57–60. (In Russ.)
- Tits N.U. Klinicheskoe rukovodstvo po laboratornym testam [Clinical Laboratory Test Guide]. Moscow: YuNIMED-press Publ., 2003, 570 p. (In Russ.)
- Shalina T.I. Gigenicheskaya otsenka riska zdorov'yu naseleniya v zone vliyaniya proizvodstv alyuminiya [Hygienic risk assessment for public health among the population in the areas connecting with aluminium production]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*, 2009, no. 8, pp. 128–129. (In Russ.)
- Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks: WHO. Library Cataloguing-in-Publication Data, 2004. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44203> (accessed: 04.06.2019).
- Guan W.J., Zheng X.Y., Chung K.F., Zhong N.S. Impact of air pollution on the burden of chronic respiratory diseases in China: time for urgent action. *Lancet*, 2016, vol. 388, pp. 1939–1951.
- Kurt O.K., Zhang J., Pinkerton K.E. Pulmonary health effects of air pollution. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2016, no. 22, pp. 138–143.
- The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition: Forum of International Respiratory Societies / Sheffield, European Respiratory Society, 2017, 41 p.
- Toxicological profile for aluminum. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 2008, Atlanta, GA. 357 p.
- Toxicological profile for manganese. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 2012, Atlanta, GA. 556 p.

Контактная информация:

Землианова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
e-mail: zem@fcrisk.ru

Contact information:

Zemlianova Marina, Doctor of Medical Science, Professor, Head at the Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of the Population
e-mail: zem@fcrisk.ru