

# МЕДИЦИНА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ФМБА РОССИИ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР** Вероника Скворцова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА** Игорь Берзин, Дарья Крючко

**РЕДАКТОРЫ** Всеволод Белоусов, Владимир Комаревцев, Антон Кескинов

**ПЕРЕВОДЧИКИ** Екатерина Третьякова, Вячеслав Витюк

**ДИЗАЙН И ВЕРСТКА** Марины Дорониной

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

В. К. Агапов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)  
В. М. Баранов, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)  
А. В. Богомолов, д. т. н., профессор (Москва, Россия)  
А. Ю. Бушманов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)  
В. М. Говорун, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)  
Н. А. Дайхес, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)  
М. В. Дубина, д. м. н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
С. В. Дударенко, д. м. н., доцент (Санкт-Петербург, Россия)  
Л. А. Ильин, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)  
Ю. В. Лобзин, д. м. н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
В. В. Никифоров, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

В. Н. Олесева, д. м. н., профессор (Москва, Россия)  
Р. В. Петров, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)  
А. С. Радилов, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
В. Р. Рембовский, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
А. С. Самойлов, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)  
А. В. Троицкий, д. м. н., профессор (Москва, Россия)  
И. Б. Ушаков, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)  
М. Р. Хаитов, д. м. н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)  
Р. М. Хаитов, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)  
А. В. Чечеткин, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
С. М. Юдин, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А. В. Аклев, д. м. н., профессор (Челябинск, Россия)  
С. А. Аракелов, д. б. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
В. П. Баклаушев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)  
М. О. Дегтева, к. т. н. (Челябинск, Россия)  
Н. В. Ефименко, д. м. н., профессор (Пятигорск, Россия)  
Е. В. Казакевич, д. м. н., профессор (Архангельск, Россия)  
В. П. Катунцев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)  
В. А. Климанов, д. ф.-м. н., профессор (Москва, Россия)  
Д. В. Клинов, к. ф. м. н., (Москва, Россия)  
Н. А. Кошурникова, д. м. н., профессор (Озерск, Россия)  
И. П. Миннуллин, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
Ю. В. Мирошникова, д. м. н. (Москва, Россия)

И. Г. Мосягин, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
О. М. Панасенко, д. б. н., профессор (Москва, Россия)  
В. А. Рогожников, д. м. н. (Москва, Россия)  
С. А. Романов, к. б. н. (Озерск, Россия)  
С. А. Сотниченко, д. м. н. (Владивосток, Россия)  
Т. Г. Суранова, к. м. н., доцент (Москва, Россия)  
Р. М. Тахауов, д. м. н., профессор (Северск, Россия)  
Н. К. Шандала, д. м. н., профессор (Москва, Россия)  
С. М. Шинкарев, д. т. н. (Москва, Россия)  
Г. А. Шипулин, к. м. н. (Москва, Россия)  
Т. В. Яковлева, д. м. н. (Москва, Россия)

**ПОДАЧА РУКОПИСЕЙ** editor@fmmba.press

**ПЕРЕПИСКА С РЕДАКЦИЕЙ** editor@fmmba.press

**СОТРУДНИЧЕСТВО** manager@fmmba.press

**АДРЕС РЕДАКЦИИ** Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 1, г. Москва, 123182

Журнал включен в РИНЦ, IF 2018: 0,570

Журнал включен в Перечень 31.01.2020 (№ 1292)

Здесь находится открытый архив журнала



ВЫСШАЯ  
АТТЕСТАЦИОННАЯ  
КОМИССИЯ (ВАК)



DOI выпуска: 10.47183/mes.2021-01

Свидетельство о регистрации средства массовой информации № ФС77-25124 от 27 июля 2006 года

Учредитель и издатель: Федеральное медико-биологическое агентство fmmba.gov.ru

Журнал распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International www.creativecommons.org



Подписано в печать 31.03.2021  
Тираж 500 экз. Отпечатано в типографии Print.Formula  
www.print-formula.ru

# EXTREME MEDICINE

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL OF FMBA OF RUSSIA

**EDITOR-IN-CHIEF** Veronica Skvortsova, DSc, professor, RAS corresponding member

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF** Igor Berzin, Daria Kryuchko

**EDITORS** Vsevolod Belousov, Vladimir Komarevtsev, Anton Keskinov

**TRANSLATORS** Ekaterina Tretiyakova, Vyacheslav Vityuk

**DESIGN AND LAYOUT** Marina Doronina

## EDITORIAL BOARD

Agapov VK, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Baranov VM, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Bogomolov AV, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Bushmanov AY, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Govorun VM, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Daikhes NA, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Dubina MV, member of RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)  
Dudarenko SV, DSc (Saint-Petersburg, Russia)  
Ilyin LA, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Lobzin YV, member of RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)  
Nikiforov VV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Olesova VN, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Petrov RV, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Sadilov AS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)  
Rembovsky VR, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)  
Samoilov AS, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Troitsky AV, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Ushakov IB, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Khaitov MR, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Khaitov RM, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Chechetkin AV, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)  
Yudin SM, DSc, professor (Moscow, Russia)

## ADVISORY BOARD

Aklev AV, DSc, professor (Chelyabinsk, Russia)  
Arakelov SA, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)  
Baklaushev VP, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Degteva MO, PhD (Chelyabinsk, Russia)  
Efimenko NV, DSc, professor (Pyatigorsk, Russia)  
Kazakevich EV, DSc, professor (Arkhangelsk, Russia)  
Katuntsev VP, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Klimanov VA, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Klinov DV, PhD (Moscow, Russia)  
Koshurnikova NA, DSc, professor (Ozersk, Russia)  
Minnullin IP, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)  
Miroshnikova YV, DSc (Moscow, Russia)

Mosyagin IG, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)  
Panashenko OM, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Rogozhnikov VA, DSc, (Moscow, Russia)  
Romanov SA, PhD (Ozersk, Russia)  
Sotnichenko SA, DSc (Vladivostok, Russia)  
Suranova TG, PhD, docent (Moscow, Russia)  
Takhauov RM, DSc, professor (Seversk, Russia)  
Shandala NK, DSc, professor (Moscow, Russia)  
Shinkarev SM, DSc (Moscow, Russia)  
Shipulin GA, PhD (Moscow, Russia)  
Yakovleva TV, DSc (Moscow, Russia)

**SUBMISSION** editor@fmbs.press

**CORRESPONDENCE** editor@fmbs.press

**COLLABORATION** manager@fmbs.press

**ADDRESS** Volokolamskoe shosse, 30, str. 1, Moscow, Russia, 123182

Indexed in RSCI. IF 2018: 0,570

Listed in HAC 31.01.2020 (№ 1292)

Open access to archive



ВЫСШАЯ  
АТТЕСТАЦИОННАЯ  
КОМИССИЯ (ВАК)

CYBERLENINKA

Issue DOI: 10.47183/mes.2021-01

The mass media registration certificate № 25124 issued on July 27, 2006

Founder and publisher: Federal medical-biological agency fmbs.gov.ru

The journal is distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License [www.creativecommons.org](http://www.creativecommons.org)



Approved for print 31.03.2021  
Circulation: 500 copies. Printed by Print.Formula  
[www.print-formula.ru](http://www.print-formula.ru)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>5</b>  |
| <b>Вероятность возникновения инфекционного заболевания человека при эпидемии</b><br>А. М. Кармишин, И. В. Борисевич, В. И. Скворцова, А. А. Горяев, С. М. Юдин<br><b>Probability of infectious disease in humans during epidemic</b><br>Karmishin AM, Borisevich IV, Skvortsova VI, Goryaev AA, Yudin SM                                                                                                                                                                                                                                  |           |
| <b>ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>12</b> |
| <b>Концепция психофизиологического обследования персонала объектов использования атомной энергии в медицинских организациях</b><br>Ф. С. Торубаров, А. Ю. Бушманов, З. Ф. Зверева, А. С. Кретов, С. Н. Лукьянова, Е. А. Денисова<br><b>Concept of medical psychophysiological examination of personnel of nuclear facilities</b><br>Torubarov FS, Bushmanov AY, Zvereva ZF, Kretov AS, Lukyanova SN, Denisova EA                                                                                                                          |           |
| <b>ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>18</b> |
| <b>Проявления эпидемического процесса внебольничных пневмоний в период эпидемии COVID-19 на территории Российской Федерации</b><br>Б. А. Жигарловский, Н. Ф. Никитюк, В. Б. Поступайло, А. А. Горяев, Е. В. Белов, Н. Ю. Носов, А. М. Кармишин, А. А. Круглов, И. В. Борисевич<br><b>Epidemiological characteristics of community-acquired pneumonia during the COVID-19 epidemic in the Russian Federation</b><br>Zhigarlovskiy BA, Nikityuk NF, Postupailo VB, Goryaev AA, Belov EV, Nosov NYu, Karmishin AM, Kruglov AA, Borisevich IV |           |
| <b>ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>24</b> |
| <b>Оценка противоопухолевой активности ряда производных 4-аминопиперидина, низкомолекулярных ингибиторов Hsp70, на перевиваемых опухолях мышей</b><br>В. Н. Алдобаев, Л. В. Михина, М. А. Презент<br><b>Evaluation of antitumor activity of some 4-aminopiperidine derivatives — low molecular weight Hsp70 inhibitors — on transplantable mouse tumors</b><br>Aldobaev VN, Mikhina LV, Present MA                                                                                                                                        |           |
| <b>ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>32</b> |
| <b>Оценка риска здоровью по ветро-холодовому индексу на территории Красноярского края</b><br>Р. С. Рахманов, Е. С. Богомолова, Д. А. Нарутдинов, Т. В. Бадеева<br><b>Assessment of health risk by wind chill factor in the Krasnoyarsk Krai</b><br>Rakhmanov RS, Bogomolova ES, Narutdinov DA, Badeeva TV                                                                                                                                                                                                                                 |           |
| <b>ОБЗОР</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>39</b> |
| <b>Актуальные методы анализа изменений эпигенетического ландшафта организма, вызванных воздействием загрязнителей окружающей среды</b><br>И. А. Заняткин, А. Г. Титова, А. В. Баёв<br><b>Modern methods for analysis of changes to epigenetic landscape caused by exposure to environmental pollutants</b><br>Zanyatkin IA, Titova AG, Bayov AV                                                                                                                                                                                           |           |
| <b>ОБЗОР</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>48</b> |
| <b>Хроническая крапивница у представителей профессий высокого риска</b><br>Н. В. Микрюкова, Н. М. Калинина<br><b>Chronic urticaria associated with high-risk occupations</b><br>Mikryukova NV, Kalinina NM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |           |
| <b>ОБЗОР</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>56</b> |
| <b>Итоги 67-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации ООН</b><br>А. В. Аклеев, Т. В. Азизова, В. К. Иванов, Л. А. Карпикова, С. М. Киселев, Е. М. Мелихова, С. А. Романов, С. В. Фесенко, С. М. Шинкарев<br><b>Results of the 67-th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR)</b><br>Akleyev AV, Azizova TV, Ivanov VK, Karpikova LA, Kiselev SM, Melikhova EM, Romanov SA, Fesenko SV, Shinkarev SM                                                              |           |

**Синдром Педжета–Шреттера у пациентки, занимающейся водными видами спорта**  
С. Р. Родионовская, Г. Г. Торосян, Н. В. Аксенова

**Paget-Schroetter syndrome in female water polo player**  
Rodionovskaya SR, Torosian GG, Aksenova NV

## ВЕРОЯТНОСТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЭПИДЕМИИ

А. М. Кармишин<sup>1</sup>✉, И. В. Борисевич<sup>2</sup>, В. И. Скворцова<sup>2</sup>, А. А. Горяев<sup>1</sup>, С. М. Юдин<sup>1</sup><sup>1</sup> Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия<sup>2</sup> Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

Применяющиеся на практике для описания развития эпидемии, в том числе и эпидемии COVID-19, SIR-модели и их различные модификации оказались несостоятельными. Целью работы было обосновать законы, описывающие вероятность возникновения инфекционного заболевания биообъекта. С помощью теоретических методов исследования, основанных на теории вероятностей, обоснованы законы, описывающие вероятность возникновения инфекционного заболевания человека в зависимости от инфицирующей дозы с учетом временных характеристик реализации поражающего действия патогена. Показано, что наиболее общим является так называемый обобщенный факторно-временной закон заболевания, учитывающий время наступления и длительность заболевания. Из него следуют частные случаи: закон, описывающий вероятность заболевания к заданному моменту времени  $t$  и без учета времени наступления заболевания в зависимости от инфицирующей дозы патогена. Дано обоснование полного перечня количественных характеристик вирулентности патогена. Эти законы позволяют решать различные практически важные задачи и должны лежать в основе методов математического моделирования развития эпидемического процесса.

**Ключевые слова:** инфицирующая доза, вероятность заболевания, инкубационный период, длительность заболевания, количественные характеристики патогена, законы заболевания

**Вклад авторов:** все авторы внесли значимый вклад в разработку методики исследования, получение, анализ и интерпретацию данных. Участвовали в подготовке черновика рукописи и ее редактировании, а также в подготовке финального варианта статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Александр Михайлович Кармишин  
ул. Щукинская, д. 5/6, г. Москва, 123182; akarmishin@cspmrz.ru

**Статья получена:** 16.02.2021 **Статья принята к печати:** 05.03.2021 **Опубликована онлайн:** 18.03.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.007

## PROBABILITY OF INFECTIOUS DISEASE IN HUMANS DURING EPIDEMIC

Karmishin AM<sup>1</sup>✉, Borisevich IV<sup>2</sup>, Skvortsova VI<sup>2</sup>, Goryaev AA<sup>1</sup>, Yudin SM<sup>1</sup><sup>1</sup> Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia<sup>2</sup> Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Popular SIR models and their modifications used to generate predictions about epidemics and, specifically, the COVID-19 pandemic, are inadequate. The aim of this study was to find the laws describing the probability of infection in a biological object. Using theoretical methods of research based on the probability theory, we constructed the laws describing the probability of infection in a human depending on the infective dose and considering the temporal characteristics of a given infection. The so-called generalized time-factor law, which factors in the time of onset and the duration of an infectious disease, was found to be the most general. Among its special cases are the law describing the probability of infection developing by some point in time  $t$ , depending on the infective dose, and the law that does not factor in the time of onset. The study produced a full list of quantitative characteristics of pathogen virulence. The laws described in the study help to solve practical tasks and should lie at the core of mathematical epidemiological modeling.

**Keywords:** infective dose, probability of infection, incubation period, duration of disease, quantitative characteristics of pathogen, laws of disease

**Author contribution:** All authors equally contributed to the methodology of the study, data acquisition, analysis and interpretation. All author participated in drafting the manuscript and editing its final version.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexandr M. Karmishin  
Shchukinskaya, 5/6, Moscow, 123182; akarmishin@cspmrz.ru

**Received:** 16.02.2021 **Accepted:** 05.03.2021 **Published online:** 18.03.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.007

Пандемия коронавируса COVID-19, начавшаяся в конце ноября – начале декабря 2019 г. в КНР [1], остро поставила вопрос о разработке адекватных математических моделей, описывающих количественные характеристики эпидемии: общее число заболевших или погибших, длительность эпидемии, ее характерные временные показатели и т. д. Применяющиеся на практике SIR-модели [2, 3] и их различные модификации в очередной раз доказали свою несостоятельность, так как в их основе лежат неверные представления о развитии инфекционного заболевания у человека и эпидемии в целом. Так, в настоящее время число заболевшего населения в единицу времени описывается через число контактов восприимчивых и заразных, а не через инфицирующие дозы патогена, которые непосредственно определяют вероятность заболевания.

По аналогии с описанием опасности техногенных аварий потенциально опасных промышленных объектов

[4, 5], описание эпидемического процесса необходимо осуществлять на трех взаимосвязанных уровнях обобщения:

1) низкий уровень обобщения — уровень патогена: завершается обоснованием законов, описывающих реализацию поражающего (инфицирующего) действия патогена (патогенов) при его (их) изолированном и комбинированном действии на человека, а в более широком смысле на биообъект, и определением количественных характеристик вирулентности при тех или иных путях поступления патогена в организм биообъекта;

2) средний уровень обобщения — уровень механизма (механизмов) передачи (распространения) инфекции: заканчивается обоснованием инфицирующих доз, получаемых биообъектом при конкретном механизме распространения возбудителя заболевания;

3) высший уровень обобщения — уровень эпидемии (пандемии): заканчивается обоснованием наиболее полных

и интегральных пространственно-временных характеристик (показателей) эпидемии.

В настоящей статье рассмотрен первый (низкий) уровень обобщения эпидемиологического процесса — уровень патогена при его изолированном действии.

Цель исследования — обоснование законов, описывающих вероятность возникновения инфекционного заболевания биообъекта.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обоснование законов, описывающих реализацию поражающего действия патогена на биообъект, возможно с использованием теоретических и экспериментальных методов исследования. В настоящей статье представлены результаты теоретических исследований по рассматриваемому вопросу.

Предварительно отметим, что основной количественной характеристикой патогена, определяющей его поражающее действие на биообъект, является инфицирующая доза  $D$ , а не контакт восприимчивого человека с заразным.

По аналогии с токсодозой при действии токсичных химических веществ [6], инфицирующей дозой называют количество патогена (биологического поражающего агента, или БПА), попавшего в организм биообъекта.

Инфицирующую дозу можно измерять в единицах массы БПА или в специальных единицах: КОЕ (колониобразующая единица), БОЕ (бляшкообразующая единица), уе (условная единица).

При обосновании законов, описывающих реализацию инфицирующего (поражающего) действия патогена на биообъект, необходимо рассматривать следующие типовые ситуации:

- изолированное или комбинированное действие патогена (патогенов) в зависимости от инфицирующей дозы (инфицирующих доз) без учета временных характеристик развития инфекционного процесса в организме биообъекта;
- изолированное или комбинированное действие патогена в зависимости от инфицирующей дозы (инфицирующих доз) с учетом времени наступления инфекционного заболевания;
- изолированное или комбинированное действие патогена в зависимости от инфицирующей дозы (инфицирующих доз) с учетом времени наступления  $t$  и длительности сохранения  $\tau$  (времени до выздоровления) инфекционного заболевания.

Очевидно, что вторая типовая ситуация является более общей по отношению к первой, а третья — более общей по отношению ко второй и первой.

Графический материал выполнен в Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft; США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применительно к поражающему действию патогена, по аналогии с действием, например, токсичных химических веществ или лекарственных средств [6], рассмотрим следующую простейшую постановку задачи.

Пусть при заданном пути попадания патогена в организм однопипных биообъектов, например взрослого человека, у каждого из них необходимо достигнуть определенного эффекта (инфекционное заболевание, протекающее в легкой, средней тяжелой или крайне тяжелой форме). В силу индивидуальных особенностей состояния организма

объектов (уровня иммунитета) для достижения заданного эффекта воздействия, каждому из них потребуется вполне определенная своя инфицирующая доза патогена. В связи с этим можно утверждать, что доза патогена, вызывающая заданный, изучаемый эффект (отклик) организма на его воздействие, является непрерывной случайной величиной.

Как известно из теории вероятностей, наиболее полной характеристикой случайной величины является закон ее распределения, который для непрерывной случайной величины может быть задан двумя способами:

– в виде функции плотности распределения вероятностей одномерной или многомерной случайной величины (так называемой дифференциальной функции);

– в виде функции распределения вероятностей рассматриваемой случайной величины (интегральной функции).

Дифференциальная функция  $\varphi(\tilde{D})$  распределения случайной величины инфицирующей дозы (ИД)  $D$ , вызывающей у биообъекта заданный эффект воздействия, схематично представлена на рис. 1.

По определению,

$$\varphi(\tilde{D}) = \frac{dN}{Nd\tilde{D}},$$

где  $dN$  — число объектов, у которых случайная величина инфицирующей дозы, вызывающей заданный эффект воздействия, оказалась в диапазоне от  $\tilde{D}$  до  $\tilde{D} + d\tilde{D}$ ;

$N$  — общее число объектов;

$\frac{dN}{N}$  — доля объектов, у которых случайная величина инфицирующей дозы, вызывающей заданный эффект воздействия, оказалась в диапазоне от  $\tilde{D}$  до  $\tilde{D} + d\tilde{D}$ ; эту долю при достаточно большом  $N$  можно трактовать как вероятность  $dP$  того, что случайная величина инфицирующей дозы, вызывающей заданный эффект воздействия, окажется в диапазоне от  $\tilde{D}$  до  $\tilde{D} + d\tilde{D}$ , поэтому

$$\varphi(\tilde{D}) = \frac{dN}{Nd\tilde{D}} = \frac{dP}{d\tilde{D}}.$$

Интегральная функция распределения случайной величины инфицирующей дозы (рис. 2), по определению, описывает вероятность того, что случайная величина инфицирующей дозы, вызывающей у биообъекта заданный эффект воздействия, будет меньше некоторой величины  $D$ , т. е.  $F(D) = P(\tilde{D} < D)$ .

Тогда при действии на биообъект некоторой инфицирующей дозы  $D$  патогена с вероятностью  $P$ , равной  $F(D)$ , случайная величина инфицирующей дозы, вызывающая у биообъекта заданный эффект воздействия, будет меньше действующей, поэтому с вероятностью  $P = F(D)$  у биообъекта проявятся эффекты поражения не слабее заданных (не ниже заданной силы) (рис. 3).

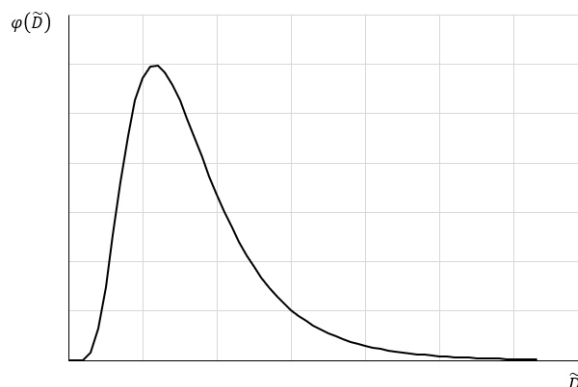


Рис. 1. Функция плотности распределения вероятностей случайной величины инфицирующей дозы, вызывающей заданный эффект воздействия



По аналогии с действием других поражающих факторов, образующихся при техногенных авариях, в частности токсичных химических веществ [6–8], можно дать следующее определение.

*Зависимость между вероятностью наступления инфекционного заболевания не ниже заданной степени тяжести и величиной инфицирующей дозы патогена называют факторным законом поражения (заболевания) (ФЗП).*

Общее интегральное представление этого закона имеет вид:

$$P = \int_0^D \varphi(\tilde{D}) d\tilde{D}. \quad (1)$$

Графически ФЗП (1) представлен на рис. 3. Конкретный вид факторного закона заболевания определяют по экспериментальным данным с использованием лабораторных животных. При действии различных поражающих факторов наиболее часто в качестве подынтегральной функции выражения (1) используют нормальный, логарифмически нормальный законы, распределение Вейбулла или гамма-распределение, а также различные аппроксимации уравнением прямой, логистической кривой и т. д. [5].

Следует отметить, что при обработке экспериментальных данных зачастую невозможно выбрать тот или иной закон распределения, так как получаемые при этом статистические оценки дают удовлетворительную сходимость экспериментальных данных с различными законами распределения.

Ситуация с законом распределения начинает проясняться, когда от рассмотрения одной случайной величины (инфицирующей дозы, вызывающей заданный эффект воздействия, времени его наступления, длительности сохранения) переходят к многомерной случайной величине (анализу нескольких случайных величин).

Рассмотрим решение второй типовой ситуации при изолированном действии патогена с учетом времени наступления инфекционного заболевания, протекающего в легкой, средней, тяжелой или крайне тяжелой форме (тяжести).

Из экспериментальных данных хорошо известно, что на одной и той же инфицирующей дозе время наступления инфекционного заболевания (инкубационный период) различной тяжести (вплоть до летального исхода) является случайным (условный закон распределения одной случайной величины при фиксированном значении другой), причем некоторое характерное время наступления рассматриваемых эффектов воздействия патогена, которое характеризуется математическим ожиданием, модальным или медианным временем, коррелирует с действующей дозой.

Отсюда, по аналогии с результатами ряда работ [6–8], следует, что инфицирующая доза, вызывающая заданный эффект воздействия, и время его наступления являются непрерывными коррелируемыми случайными величинами. Плотность распределения вероятностей  $\varphi(\tilde{D}, \tilde{t})$  такой двумерной случайной величины показана на рис. 4. На практике обычно необходимо знать вероятность заболевания человека к заданному моменту времени  $t$  после инфицирования или наступления летального исхода. Эта вероятность может быть найдена следующим образом [5–8]:

$$P = \int_0^D \int_0^t \varphi(\tilde{D}, \tilde{t}) d\tilde{D} d\tilde{t}. \quad (2)$$

Выражение (2) является общим интегральным представлением решения задачи о вероятности наступления инфекционного заболевания не слабее заданной тяжести к заданному моменту времени  $t$  в зависимости от действующей инфицирующей дозы и его называют факторно-временным законом поражения (ФВЗП) или заболевания биообъекта при действии патогена.

Таким образом, ФВЗП при действии патогена на биообъект называют связь между вероятностью наступления инфекционного заболевания не ниже заданной степени тяжести к заданному моменту времени  $t$  в зависимости от действующей инфицирующей дозы (рис. 5) [8].

В частном случае, если время наступления инфекционного заболевания в уравнении (2) устремить в бесконечность, то несложно показать, что оно переходит в факторный закон заболевания (1).

Используя это свойство уже на этом этапе можно сделать принципиальный вывод о виде подынтегральных функций уравнений (1) и (2).

В теории вероятностей известен только один многомерный закон распределения непрерывных случайных величин: нормальный. Однако в теоретическом плане для решения рассматриваемой задачи он не подходит, так как область определения нормального закона  $(-\infty; \infty)$  не совпадает с областью определения рассматриваемых случайных величин, которые слева ограничены нулем  $[0; \infty]$ . Не существует многомерных



Рис. 2. Функция распределения вероятностей случайной величины инфицирующей дозы, вызывающей заданный эффект воздействия

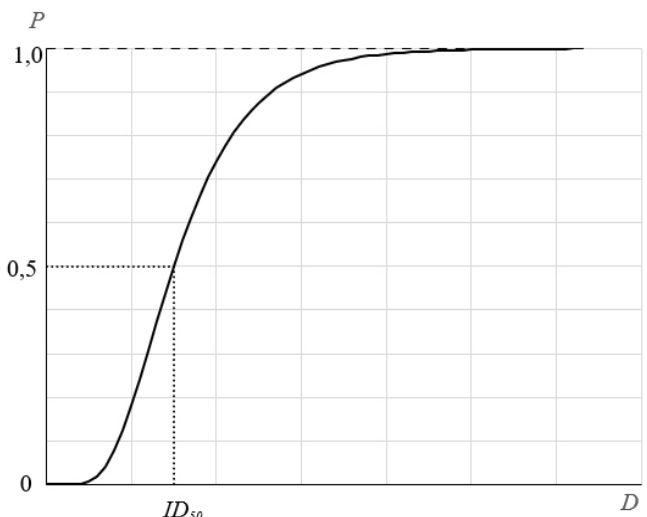


Рис. 3. Факторный закон заболевания

законов распределения Вейбулла, гамма-распределения или каких-либо других, которые бы в частном и предельном случаях давали бы распределение либо Вейбулла, либо гамма или обобщенное распределение гамма и Вейбулла [5].

Около 15 лет назад при решении задачи о комбинированном действии физиологически активных веществ (лекарственных препаратов и токсичных химических веществ) был получен многомерный логарифмически нормальный закон распределения непрерывных коррелированных случайных величин [6]. Применительно к рассматриваемому случаю поражающего действия патогена (летальный исход) двумерную функцию плотности в уравнении (2) можно записать следующим образом:

$$f(\tilde{D}, \tilde{\tau}) = \frac{1}{2\pi \sqrt{1-r_{\ln D \ln \tau}^2} \sigma_{\ln D} \sigma_{\ln \tau} \tilde{D} \tilde{\tau}} e^{-\frac{1}{2(1-r_{\ln D \ln \tau}^2)} \left( \ln^2 \frac{\tilde{D}}{LD_{50}} - 2r_{\ln D \ln \tau} \ln \frac{\tilde{D}}{LD_{50}} \ln \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}} + \ln^2 \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}} \right)} \quad (3)$$

где  $LD_{50}$ ,  $t_{50}$ ,  $\sigma_{\ln D}$ ,  $\sigma_{\ln \tau}$  и  $r_{\ln D \ln \tau}$  — параметры закона.

Можно показать, что при действии фиксированной дозы патогена время наступления инфекционного заболевания не слабее заданной степени тяжести (при появлении первых клинических признаков заболевания это время называют инкубационным периодом) является непрерывной случайной величиной, распределенной по логарифмически нормальному закону [5–8]. Условный закон распределения случайного времени наступления инфекционного заболевания не слабее заданной степени тяжести в интегральной форме, описывающий вероятность  $P(t)$  того, что случайное время наступления рассматриваемых эффектов воздействия будет меньше некоторого времени  $t$ , имеет следующий вид:

$$P(t) = 0,5 \left[ 1 + \operatorname{erf} \left( \sqrt{k_{\ln t}^*} \ln \frac{t}{t_{50}^*} \right) \right], \quad (4)$$

где параметр закона  $t_{50}^*$  — медианное время наступления инфекционного заболевания заданной степени тяжести на заданной инфицирующей дозе, сут.;

$k_{\ln t}^*$  — параметр закона.

Параметры закона  $t_{50}^*$  и  $k_{\ln t}^*$  определяют через количественные характеристики вирулентности патогена и действующую инфицирующую дозу следующим образом [6, 8]:

$$\ln t_{50}^* = \ln t_{50} + r_{\ln D \ln t} \frac{\sqrt{k_{\ln D}}}{\sqrt{k_{\ln t}}} \ln \frac{D}{D_{50}}, \quad \sqrt{k_{\ln t}^*} = \frac{\sqrt{k_{\ln t}}}{\sqrt{1-r_{\ln D \ln t}^2}}; \quad \sqrt{k} = \frac{1}{\sqrt{2}\sigma}. \quad (5)$$

В настоящее время из экспериментальных данных известно, что доза патогена, вызывающая заболевание у данного биообъекта (человека), время его клинического проявления (инкубационный период) и длительность сохранения (время, прошедшее от момента проявления клинических эффектов заболевания до выздоровления) являются непрерывными случайными величинами.

В 2007 г. было показано, что вероятность поражения не ниже заданной степени тяжести (применительно к рассматриваемому вопросу, вероятность заболевания) к моменту времени  $t$  на продолжительность  $\tau$  не менее заданной может быть определена следующим образом [8]:

$$P = \int_0^t \int_0^\infty \int_0^\infty f(\tilde{D}, \tilde{\tau}, \tilde{\tau}) d\tilde{D} d\tilde{\tau} d\tilde{\tau}, \quad (6)$$

где  $f(\tilde{D}, \tilde{\tau}, \tilde{\tau})$  — трехмерная логарифмически нормальная плотность распределения непрерывных коррелированных случайных величин инфицирующей  $\tilde{D}$ , вызывающей

инфекционное заболевание заданной степени тяжести, времени его наступления  $\tilde{\tau}$ , и продолжительности сохранения  $\tilde{\tau}$ , имеющая 9 параметров, которые применительно к патогену называют количественными характеристиками вирулентности:

$$f(\tilde{D}, \tilde{\tau}, \tilde{\tau}) = \frac{1}{(2\pi)^{1,5} \sqrt{\Delta_1} \tilde{D} \tilde{\tau} \sigma_{\ln D} \sigma_{\ln \tau}} e^{-\frac{1}{2\Delta_1} [A+B]},$$

где  $\Delta_1 = 1 - r_{\ln D \ln \tau}^2 - r_{\ln D \ln \tau}^2 - r_{\ln D \ln \tau}^2 + 2r_{\ln D \ln \tau} r_{\ln D \ln \tau} r_{\ln D \ln \tau}$

$$A = \frac{(1-r_{\ln D \ln \tau}^2) \ln^2 \frac{\tilde{D}}{LD_{50}}}{\sigma_{\ln D}^2} + \frac{(1-r_{\ln D \ln \tau}^2) \ln^2 \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}}}{\sigma_{\ln \tau}^2} + \frac{(1-r_{\ln D \ln \tau}^2) \ln^2 \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}}}{\sigma_{\ln \tau}^2};$$

$$B = -2 \frac{(r_{\ln D \ln \tau} - r_{\ln D \ln \tau} r_{\ln D \ln \tau}) \ln \frac{\tilde{D}}{LD_{50}} \ln \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}}}{\sigma_{\ln D} \sigma_{\ln \tau}} - 2 \frac{(r_{\ln D \ln \tau} - r_{\ln D \ln \tau} r_{\ln D \ln \tau}) \ln \frac{\tilde{D}}{LD_{50}} \ln \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}}}{\sigma_{\ln D} \sigma_{\ln \tau}} - 2 \frac{(r_{\ln D \ln \tau} - r_{\ln D \ln \tau} r_{\ln D \ln \tau}) \ln \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}} \ln \frac{\tilde{\tau}}{t_{50}}}{\sigma_{\ln D} \sigma_{\ln \tau}}.$$

Рассмотренная вероятность получила название обобщенного ФВЗП [8].

Если длительность инфекционного заболевания не рассматривается, что характерно для летальных исходов, то, приняв в уравнении (6)  $\tau = 0$ , получим ФВЗП (2).

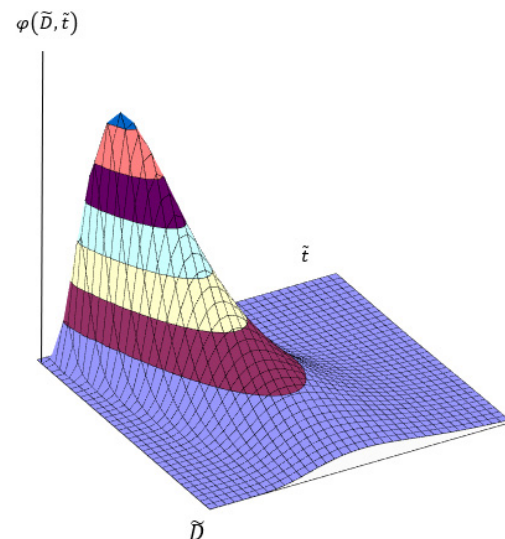


Рис. 4. Плотность распределения вероятностей случайных величин инфицирующей дозы ИД, вызывающей заданный эффект воздействия и времени его наступления

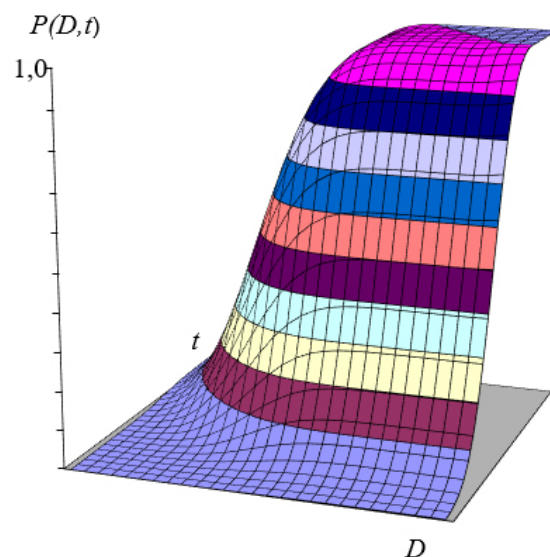


Рис. 5. Факторно-временной закон заболевания



Таблица. Полный перечень количественных характеристик патогена при его изолированном действии на биообъект

| Характеристика          | Размерность                                                                      | Трактовка характеристик                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                                                                                  | Вероятностная (статистическая)                                                                                                                                                                                                                                                               | Физическая                                                                                                                                                                                                                   |
| $ID_{50}, LD_{50}$      | мг (уг, БОЕ, КОЕ)                                                                | Медианная инфицирующая и летальная дозы (экспозиционные дозы), вызывающие инфекционное заболевание различной степени тяжести или его летальный исход                                                                                                                                         | Инфицирующие дозы (экспозиционные дозы), при действии которых вероятность заболевания или летального исхода равна 0,5                                                                                                        |
| $ICT_{50}$ и $LCT_{50}$ | мг•мин•л <sup>-1</sup><br>(уг•мин•л <sup>-1</sup> ,<br>БОЕ•мин•л <sup>-1</sup> ) |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                              |
| $It_{50}, Lt_{50}$      | ч, сут.                                                                          | Медианное время наступления инфекционного заболевания заданной степени тяжести при действии соответствующей медианной инфицирующей дозы                                                                                                                                                      | Время, через которое у всех заболевших клинические эффекты заболевания или летальные исходы наступят с вероятностью 0,5 при действии соответствующей медианной инфицирующей дозы                                             |
| $\Pi_{50}$              |                                                                                  | Медианное время случайной длительности инфекционного заболевания при действии медианной ИД                                                                                                                                                                                                   | Время, в течение которого выздоровление заболевшего произойдет с вероятностью 0,5 при действии соответствующей медианной инфицирующей дозы                                                                                   |
| $\sigma_{InD}$          | —                                                                                | Среднее квадратическое отклонение (СКО) натурального логарифма случайной величины ИД, вызывающей инфекционное заболевание или летальный исход у заболевшего                                                                                                                                  | Характеризует однородность (разнородность) данной популяции к поражающему действию патогена                                                                                                                                  |
| $\sigma_{Int}$          | —                                                                                | СКО натурального логарифма случайного времени наступления инфекционного заболевания или летального исхода                                                                                                                                                                                    | Характеризует однородность данной популяции к поражающему действию патогена по времени наступления соответствующих клинических эффектов                                                                                      |
| $\sigma_{Int}$          | —                                                                                | СКО натурального логарифма случайной длительности заболевания                                                                                                                                                                                                                                | Характеризует однородность (разнородность) данной популяции к поражающему действию патогена по длительности заболевания                                                                                                      |
| $r_{InDint}$            | —                                                                                | Коэффициент корреляции натуральных логарифмов:<br>– случайной дозы, вызывающей заболевание (летальный исход), и времени их проявления;<br>– случайной дозы, вызывающей заболевание, и длительности его сохранения;<br>– случайного времени наступления и длительности сохранения заболевания | Характеризуют взаимосвязь сложных процессов реализации поражающего действия вещества у биообъекта во времени их проявления<br>$-1 \leq r_{InDint} \leq 0$ ;<br>$0 \leq r_{InDint} \leq 1$ ;<br>$-1 \leq r_{Intint} \leq 0$ ; |

Если в обобщенном ФВЗП не рассматриваются временные характеристики протекания инфекционного заболевания человека, то, приняв в нем  $t = \infty$  и  $\tau = 0$ , получим факторный закон заболевания (1):

$$P = \int_0^D f(\tilde{D}) d\tilde{D} = 0,5 \left[ 1 + \operatorname{erf} \left( \frac{1}{\sqrt{2}\sigma_{InD}} \ln \frac{D}{D_{50}} \right) \right] = 0,5 \left[ 1 + \operatorname{erf} \left( \sqrt{k_{InD}} \ln T \right) \right], \quad (7)$$

так как

$$f(\tilde{D}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_{InD}\tilde{D}} e^{-\frac{\ln^2 \frac{\tilde{D}}{D_{50}}}{2\sigma_{InD}^2}}, \quad \sqrt{k} = \frac{1}{\sqrt{2}\sigma},$$

где  $\operatorname{erf}(u)$  — интеграл ошибок:

$$\operatorname{erf}(u) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^u e^{-t^2} dt.$$

Полный перечень количественных характеристик вирулентности при изолированном действии патогена, их вероятностная и физическая трактовка представлены в таблице.

Таким образом, в теоретическом плане задача описания поражающего действия патогена на биообъекты полностью решена.

Вирулентные характеристики патогена зависят от его вида и, в общем случае, штамма, пути попадания в организм биообъекта (ингаляционно, перорально, через слизистую), а также вида рассматриваемого биообъекта (дети, взрослые, пожилые люди, люди с хроническими заболеваниями) и должны определяться в специально поставленных экспериментах на лабораторных (модельных) объектах с последующим пересчетом на человека.

К настоящему времени проведен критический анализ существующих методов определения некоторых количественных характеристик вирулентности патогена: метод Кербера [9], пробит метод Finney [10], метод Bliss [11]. С использованием трех методов математической

статистики: метода моментов, метода максимального правдоподобия и метода наименьших квадратов разработаны способы определения всех девяти токсикологических (вирусологических) характеристик физиологически активных веществ (патогена) при их изолированном действии по первичным данным лабораторных исследований на модельном объекте (лабораторных объектах) [8].

В заключении остановимся еще на одном важном вопросе. Рассмотренные законы заболевания в общей классификации законов поражения носят названия условных статических (детерминированных) законов. В реальных условиях оцениваемая инфицирующая доза патогена является случайной величиной в силу объективных и субъективных причин [8]. В то же время количественные характеристики вирулентности патогена, с одной стороны, представляют собой параметры генеральной совокупности, т. е. детерминированные величины. С другой стороны, в силу способа их определения, они являются оценками параметров генеральной совокупности и, как всякая оценка, — непрерывными случайными величинами (это фундаментальное свойство оценок).

В связи с этим рассматриваемые вероятности заболевания являются функциями непрерывных случайных величин и, как следствие, сами случайны. Поэтому встает вопрос учета случайного характера различных переменных в рассмотренных законах заболевания. Данный вопрос можно развивать и решать в рамках стохастической теории поражающего действия, что является самостоятельным научным направлением, сформировавшимся в последние годы [8, 12–17].

Необходимо отметить, что в литературе чаще всего приводят данные об инкубационном периоде: его минимальное  $t_{\min}$ , максимальное  $t_{\max}$  и, иногда, среднее значение [18, 19]. Эти данные позволяют получить в первом приближении некоторые временные характеристики

вирулентности патогена. Так, принимая, что минимальное и максимальное значения инкубационного периода, приводимые в литературе, соответствуют вероятности попадания случайной величины инкубационного периода в этот интервал с вероятностью, равной 0,95, можно получить следующие количественные характеристики: — медианное значение инкубационного периода:

$$It_{50} = \sqrt{t_{min}t_{max}};$$

— среднее квадратичное отклонение  $\sigma_{int}$ :

$$\sigma_{int} = 0,25 \ln \frac{t_{max}}{t_{min}}.$$

Однако, как уже отмечалось, более строгая их оценка возможна только в специально поставленных экспериментах на лабораторных объектах с последующим пересчетом на человека [8].

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе проведенных теоретических исследований по изолированному действию патогена были обоснованы законы, описывающие вероятность инфекционного заболевания биообъекта с учетом временных характеристик реализации поражающего действия патогена в зависимости от величины инфицирующей дозы. Корректность обоснованных законов подтверждена методом анализа размерностей, а также их корректным поведением в предельных и частных случаях.

Практически важным следствием из результатов проведенных теоретических исследований является

обоснование полного перечня количественных характеристик вирулентности. Так, для каждой степени тяжести инфекционного заболевания (обратимые эффекты поражения) необходимо знать девять количественных характеристик вирулентности, а для необратимых эффектов поражения — пять. На сегодняшний день эти количественные характеристики для различных патогенов практически неизвестны, что не позволяет корректно описывать развитие эпидемии.

В настоящее время поражающее действия патогена описывают через число контактов [2, 3, 20, 21], что в принципе не корректно.

## ВЫВОДЫ

Рассмотрены теоретические аспекты обоснования и обоснованы факторные, факторно-временные и обобщенные факторно-временные законы заболевания человека, а в более широком смысле, биообъектов, например сельскохозяйственных животных, при изолированном действии на них патогена. Эти законы позволяют решать различные практически важные задачи и должны лежать в основе методов математического моделирования развития эпидемического процесса.

Для успешного решения различных практически важных задач в рассматриваемой предметной области необходимо развернуть научные исследования по определению всех количественных характеристик патогена при том или ином пути попадания в биообъект и созданию соответствующей базы данных, которая в настоящее время отсутствует.

## Литература

1. Сайт Всемирной организации здравоохранения. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата обращения 21 апреля 2020 г.).
2. Harko T, Lobo FSN, Mak MK. Exact analytical solutions of the Susceptible-Infected-Recovered (SIR) epidemic model and of the SIR model with equal death and birth rates. *Applied Mathematics and Computation*. 2014 236: 184–194. DOI: 10.1016/j.amc.2014.03.030. Sir.
3. Бейли Н. Математика в биологии и медицине. М.: Мир, 1970.
4. Кармишин А. М., Семочкина Е. А., Черных А. О. Квалиметрическое описание химической безопасности: тезисы доклада. В сборнике: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 55 летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 17 февраля 2017 г., г. Санкт-Петербург. СПб.: Изд. Политехн. ун-та, 2017; с. 70–72.
5. Кармишин А. М., Гуменюк В. И., Макаров М. Л. Теоретические аспекты обоснования количественных показателей опасности аварий потенциально опасных промышленных объектов/ журнал Проблемы безопасности и чрезвычайных ситуаций. М.: ВИНТИ, 2019; с. 51–66.
6. Кармишин А. М., Киреев В.А. Математические методы фармакологии и токсикологии. М.: ВУРХБ защиты, 2005; 180 с.
7. Кармишин А. М. Успехи теоретической токсикологии и фармакологии/ тезисы доклада. В сборнике: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 55-летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 17 февраля 2017 г., г. Санкт-Петербург. СПб.: изд. Политехн. ун-та, 2017; с. 68–70.
8. Кармишин А. М., Киреев В. А., Березин Г. И., Афанасьев Р. В. Математические методы фармакологии, токсикологии и радиобиологии. М.: АПР, 2011; 330 с.
9. Kärber G. Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer reihen-versucher. *Arch exp Path*. 1931; 162: 480–3.
10. Finney DJ. Probit analysis. Cambridge: Cambridge University Press, 1977; p. 333.
11. Bliss CI. The method of probits. *Science*. 1934; 79: 38–39.
12. Кармишин А. М., Гуменюк В. И., Захаров В. П. Обоснование закона распределения случайной величины ущерба при техногенной аварии. В сборнике: Неделя науки СПбПУ 14–19 ноября 2016 г.: материалы научной конференции с международным участием. Лучшие доклады. СПб.: СПбПУ, 2016; 406–11.
13. Кармишин А. М., Киреев В. А., Заонегин С. В., Гладких В. Д. и др. К вопросу оценки токсичности химически опасных веществ при чрезвычайных ситуациях химической природы. Химическая и биологическая безопасность. Специальный выпуск, посвященный Федеральной целевой программе «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 годы)». 2012; с. 117–21.
14. Кармишин А. М., Киреев В. А., Гуменюк В. И. Оценка пространственно-временных показателей опасности техногенных аварий. В сборнике: Безопасность в чрезвычайных ситуациях: сборник научных трудов V всероссийской научно-практической конференции. СПб.: изд-во Политехн. ун-та, 2013; с. 70–77.
15. Кармишин А. М., Гуменюк В. И., Киреев В. А. Проблемные вопросы промышленной безопасности. Научно-технические ведомости СПбГПУ. 2013; 2 (178): 320–4.
16. Кармишин А. М., Киреев В. А., Гуменюк В. И. К вопросу о количественных показателях опасности техногенных аварий. Научно-технические ведомости. СПб., 2013; 2 (171): 281–8.
17. Кармишин А. М., Карнюшкин А. И., Резниченко В. Ф. Гуменюк В. И. Общие интегральные представления показателей опасности техногенных аварий. Безопасность в техносфере. 2013; 6: 38–45.
18. Богомолов Б. П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика. М.: Ньюдиамед, 2007; 652 с.
19. Покровский В. И. и др. Инфекционные болезни и

- эпидемиология. М.: GEOTAR-MEDIA, 2013; 1007 с.
20. Тамм М. В. Коронавирусная инфекция в Москве: прогнозы и сценарии. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020; 13 (1): 43–51.
  21. Доступно по ссылке (дата обращения 4.11.2020): <https://www.newsru.com/russia/09oct2020/sbercovidpeak.html>.

## References

1. Sajt Vsemirnoj organizacii zdavoohranenija. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (data obrashhenija 21 aprelya 2020 g.). Russian.
2. Harko T, Lobo FSN, Mak MK. Exact analytical solutions of the Susceptible-Infected-Recovered (SIR) epidemic model and of the SIR model with equal death and birth rates. *Applied Mathematics and Computation*. 2014 236: 184–194. DOI: 10.1016/j.amc.2014.03.030. Sir.
3. Bejli N. Matematika v biologii i medicine. М.: Mir, 1970. Russian.
4. Karmishin AM, Semochkina EA, Chernykh AO. Kvalimetricheskoe opisanie himicheskoy bezopasnosti: tezisy doklada. V sbornike: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhennoj 55 letiju FGUP «NII GPJeCh» FMBA Rossii, 17 fevralja 2017 g., g. Sankt-Peterburg. SPb.: Izd. Politehn. un-ta, 2017; s. 70–72. Russian.
5. Karmishin AM, Gumenyuk VI, Makarov ML. Teoreticheskie aspekty obosnovanija kolichestvennyh pokazatelej opasnosti avarij potencial'no opasnyh promyshlennyh ob'ektov/zhurnal Problemy bezopasnosti i chrezvychajnyh situacij. М.: VINITI, 2019; s. 51–66. Russian.
6. Karmishin AM, Kireev VA. Matematicheskie metody farmakologii i toksikologii. М.: VU RHB zashhity, 2005; 180 s. Russian.
7. Karmishin AM. Uspehi teoreticheskoy toksikologii i farmakologii/ tezisy doklada. V sbornike: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhennoj 55-letiju FGUP «NII GPJeCh» FMBA Rossii, 17 fevralja 2017 g., g. Sankt-Peterburg. SPb.: izd. Politehn. un-ta, 2017; s. 68–70. Russian.
8. Karmishin AM, Kireev VA, Berezin GI, Afanasyev RV. Matematicheskie metody farmakologii, toksikologii i radiobiologii. М.: APR, 2011; 330 s. Russian.
9. Kärber G. Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer reihen-versucher. *Arch exp Path*. 1931; 162: 480–3.
10. Finney DJ. Probit analysis. Cambridge: Cambridge University Press, 1977; p. 333.
11. Bliss CI. The method of probits. *Science*. 1934; 79: 38–39.
12. Karmishin AM, Gumenyuk VI, Zaharov VP. Obosnovanie zakona raspredelenija sluchajnoj velichiny usherba pri tehnogennoj avarii. V sbornike: Nedelja nauki SPbPU 14–19 nojabrja 2016 g.: materialy nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Luchshie doklady. SPb.: SPbPU, 2016; 406–11. Russian.
13. Karmishin AM, Kireev VA, Zaonegin SV, Gladkih VD, i dr. K voprosu ocenki toksichnosti himicheskij opasnyh veshhestv pri chrezvychajnyh situacijah himicheskoy prirody. Himicheskaja i biologicheskaja bezopasnost'. Special'nyj vypusk, posvjashhenyj Federal'noj celevoj programme «Nacional'naja sistema himicheskoy i biologicheskoy bezopasnosti Rossijskoj Federacii (2009–20014 gody)». 2012; p. 117–21. Russian.
14. Karmishin AM, Kireev VA, Gumenyuk VI. Ocenka prostranstvenno-vremennyh pokazatelej opasnosti tehnogenynyh avarij. V sbornike: Bezopasnost' v chrezvychajnyh situacijah: sbornik nauchnyh trudov V vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. SPb.: izd-vo Politehn. un-ta, 2013; s. 70–77. Russian.
15. Karmishin AM, Gumenyuk VI, Kireev VA. Problemnye voprosy promyshlennoj bezopasnosti. Nauchno-tehnicheskie vedomosti SPbGPU. 2013; 2 (178): 320–4. Russian.
16. Karmishin AM, Kireev VA, Gumenyuk VI. K voprosu o kolichestvennyh pokazateljah opasnosti tehnogenynyh avarij. Nauchno-tehnicheskie vedomosti. SPb., 2013; 2 (171): 281–8. Russian.
17. Karmishin AM, Karnjushkin AI, Reznichuk VF, Gumenyuk VI. Obshhie integral'nye predstavlenija pokazatelej opasnosti tehnogenynyh avarij. Bezopasnost' v tehnosfere. 2013; 6: 38–45. Russian.
18. Bogomolov BP. Infekcionnye bolezni: neotlozhnaja diagnostika, lechenie, profilaktika. М.: N'judiamed, 2007; 652 s. Russian.
19. Pokrovskij VI, i dr. Infekcionnye bolezni i jepidemiologija. М.: GEOTAR-MEDIA, 2013; 1007 s. Russian.
20. Tamm MV. Koronavirusnaja infekcija v Moskve: prognozy i scenarii. Sovremennaja farmakoeconomika i farmakoejpidemiologija. 2020; 13 (1): 43–51. Russian.
21. Dostupno po ssylke (data obrashhenija 4.11.2020): <https://www.newsru.com/russia/09oct2020/sbercovidpeak.html>. Russian.

## КОНЦЕПЦИЯ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПЕРСОНАЛА ОБЪЕКТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Ф. С. Торубаров, А. Ю. Бушманов, З. Ф. Зверева <sup>✉</sup>, А. С. Кретов, С. Н. Лукьянова, Е. А. Денисова

Государственный научный центр Федерального медико-биологического центра имени А. И. Бурназяна, Москва, Россия

Обеспечение безопасности объектов, использующих радиационно и ядерно опасные технологии, является приоритетной задачей медицинских организаций, обслуживающих эти предприятия. Для безопасной реализации работниками объектов использования атомной энергии (ОИАЭ) профессиональной деятельности важно высокое функциональное состояние их центральной нервной системы. Отдельные категории сотрудников атомной отрасли обязаны проходить обязательные ежегодные медицинские осмотры (МО) и психофизиологические обследования. Целью исследования было разработать концепции психофизиологического осмотра персонала ОИАЭ для оценки функционального состояния центральной нервной системы. В исследовании участвовали три группы работников (мужчины) атомной корпорации численностью 720, 364 и 24 человека в возрасте от 46 ± 5,3 до 49 ± 6,1 года. Предложена концепция психофизиологического обследования указанной категории работников, обсуждаются цели, задачи, порядок проведения психофизиологического обследования на всех этапах обязательных МО, разработаны аппаратно-программные комплексы. Для оценки предлагаемого методического подхода рассмотрены результаты психофизиологического обследования указанной категории работников.

**Ключевые слова:** работники, объекты использования атомной энергии, психофизиологическое обследование, концепция, функциональное состояние, центральная нервная система

**Вклад авторов:** Ф. С. Торубаров, З. Ф. Зверева — обработка данных и написание текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна (протокол № 32с от 31 октября 2018 г.); все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют требованиям институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям.

✉ **Для корреспонденции:** Зоя Фёдоровна Зверева  
ул. Пестеля, д. 9, кв. 146, г. Москва, 127490; zvereva01@yandex.ru

**Статья получена:** 19.02.2021 **Статья принята к печати:** 02.03.2021 **Опубликована онлайн:** 20.03.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.008

## CONCEPT OF MEDICAL PSYCHOPHYSIOLOGICAL EXAMINATION OF PERSONNEL OF NUCLEAR FACILITIES

Torubarov FS, Bushmanov AY, Zvereva ZF <sup>✉</sup>, Kretov AS, Lukyanova SN, Denisova EA

State Scientific Center of the Burnazyan Federal Medical and Biological Center, Moscow, Russia

Ensuring safety of the facilities employing radiation and nuclear hazardous technologies is a priority task for medical organizations serving these facilities. To perform safely at their jobs, it is important for the personnel of nuclear facilities (NF) to have their central nervous systems functioning flawlessly. Certain categories of nuclear industry workers are required to undergo compulsory annual medical examinations (ME) and psychophysiological examinations. This study aimed to develop a concept of psychophysiological examination of NF personnel allowing to assess the central nervous system's functional status. The study involved three groups of nuclear corporation employees (male) counting 720, 364 and 24 people aged from 46 ± 5.3 to 49 ± 6.1 years. The report describes the suggested concept of psychophysiological examination of the specified category of workers, discusses goals, objectives and the procedure of such an examination at all stages of compulsory ME, covers the developed hardware and software sets. The proposed methodological approach is evaluated through consideration of the results of psychophysiological examination of the specified category of workers.

**Keywords:** workers, nuclear facilities, psychophysiological examination, concept, functional state, central nervous system

**Author contribution:** FS Torubarov, ZF Zvereva — data processing and article authoring. All authors participated in the discussion of the results.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the State Scientific Center of the A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Center (minutes #32s of October 31, 2018); all human research procedures conform to the requirements set by the institutional and/or national committee on research ethics and the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent amendments.

✉ **Correspondence should be addressed:** Zoya F. Zvereva  
Pestelya, 9, ap. 146, Moscow, 127490; zvereva01@yandex.ru

**Received:** 19.02.2021 **Accepted:** 02.03.2021 **Published online:** 20.03.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.008

Обеспечение безопасности объектов, использующих радиационно и ядерно опасные технологии, является приоритетной задачей соответствующих служб и медицинских организаций, обслуживающих эти предприятия. Несмотря на совершенствование технологических процессов и широкое внедрение автоматики, роль человеческого фактора остается значительной. Для снижения негативного влияния человеческого фактора отдельные категории работников, получающих разрешение на право работ в области использования атомной энергии, обязаны проходить медицинские осмотры (МО) и психофизиологические обследования (ПФО) в медицинских организациях.

В настоящее время воздействие ионизирующего излучения в штатных условиях на персонал предприятий

атомной энергии в дозах, превышающих установленные нормативы, исключено. Профессиональная деятельность этой категории работников характеризуется высокой степенью ответственности, связана со значительными психическими нагрузками, требует быстрого восприятия информации, ее переработки и ответной реакции. Для успешной реализации этой деятельности важно высокое функциональное состояние (ФС) центральной нервной системы (ЦНС).

Согласно современным представлениям, ФС ЦНС определяет общее функциональное состояние организма [1]. Нервную систему рассматривают в качестве физиологической основы механизмов регуляции. В соответствии с психофизиологическим аспектом, ФС ЦНС обусловлено уровнем активации и взаимодействия



модулирующих — специфических и неспецифических — структурно-функциональных образований (СФО) головного мозга [2, 3]. ФС ЦНС работника непосредственно влияет на безопасность и эффективность технологического процесса. Оценить состояние ФС ЦНС позволяет ПФО.

Цель ПФО — выявление лиц с психофизиологическими противопоказаниями для работы на ОИАЭ. Задачи ПФО включают оценку функциональной активности СФО ЦНС и итоговое заключение о ФС ЦНС работника [4, 5].

По состоянию на 2019 г. в России в подведомственных медицинских организациях, обслуживающих объекты атомной энергии, организовано 26 лабораторий психофизиологического обследования (ЛПФО), что требует разработки и внедрения общих методологических и методических подходов, а также единого порядка проведения ПФО на всех этапах медицинского мониторинга персонала [4, 5].

Целью исследования было разработать концепции ПФО персонала объектов атомной энергетики и оценить предлагаемый методический подход.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали три группы работников атомной корпорации, прошедших в 2015–2017 гг. ПФО при периодическом медосмотре. Критерии включения: отсутствие противопоказаний для работы на ОИАЭ.

1-я группа — 720 работников десяти атомных электростанций (АЭС) (средний возраст  $49 \pm 6,1$  лет); критерий включения: прошедшие ПФО при периодическом медосмотре;

2-я группа — 364 оператора АЭС (средний возраст  $46 \pm 5,3$  лет); критерий включения: прошедшие ПФО при предсменном медосмотре;

3-я группа — 24 человека (средний возраст  $48 \pm 6,3$  лет); критерий включения: прошедшие ПФО для оценки результатов реабилитационно-оздоровительных мероприятий (РОМ) в условиях стационара клиники.

При проведении периодических медосмотров работников АЭС, а также у лиц, проходивших РОМ, для ПФО применяли аппаратно-программный комплекс (АПК) «ПФС-Контроль» [6]. Оценивали результаты:

- психодиагностических методик: многостороннего исследования личности, ММИЛ; 16-факторного личностного опросника КЕТТЕЛЛА; стандартных прогрессивных матриц Рейвена; уровня субъективного контроля (УСК);

- психофизиологических методик (зрительно-моторных тестов): простой зрительно-моторной реакции, ПЗМР; сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), реакции на движущийся объект (РДО);

- физиологической методики: вариабельности сердечного ритма (ВСР).

При проведении предсменных осмотров для ПФО применяли АПК «Прогноз» [7].

Статистические различия оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ , уровень значимости —  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках научного поиска единого подхода к оценке ФС ЦНС по результатам ПФО работников была разработана концепция психофизиологического обследования (рис. 1).

Для оценки ФС ЦНС на основании данных ПФО выделено три структурно-функциональных образования головного мозга. По результатам психодиагностических

методик (ММИЛ, Кеттелла, Рейвена, УСК) выделено СФО «кора», психофизиологических методик (ПЗМР, СЗМР, РДО) — СФО «корково-подкорковое взаимодействие», физиологических методик (ВСР) — СФО «центральная регуляция сердечно-сосудистой системы» (ССС) [6, 8, 9].

Функциональная активность (ФА) СФО могла характеризоваться показателями высокими, средними, а также низкими в пределах допустимых значений или выходить за пределы допустимых значений. По показателям ФА СФО было сформировано итоговое заключение о функциональном состоянии ЦНС.

ПФО необходимо проводить на всех этапах медицинского мониторинга, однако задачи на отдельных этапах различны. Схема медицинского мониторинга представлена на рис. 2.

На этапе предварительного МО основная задача сводится к выявлению психофизиологических противопоказаний для работы. Результаты ПФО включают в общее медицинское заключение по предварительному МО и при наличии психофизиологических противопоказаний кандидата не принимают на работу. Следует отметить, что показатели каждого теста и общее заключение по ПФО целесообразно аккумулировать в специализированной базе данных.

Результаты предварительного МО и ПФО для лиц, получивших доступ к работе, являются базовыми для последующего медицинского мониторинга.

На этапе периодического МО с помощью ПФО необходимо решить две задачи:

- 1) выявить лица, имеющие недопустимые показатели ФА СФО ЦНС, которых отстраняют от работы для проведения углубленного медицинского обследования и последующего решения о возможности продолжения работы;

- 2) выявить лица, имеющие низкие допустимые показатели ФА СФО ЦНС, с целью формирования группы риска и проведения РОМ.

Периодические медосмотры проводят, как правило, раз в год, а ежедневный контроль за ФС ЦНС работника осуществляют посредством предсменных МО и ПФО.

Предсменные МО решают задачу выявления лиц в нетрудоспособном состоянии, в том числе в состояниях алкогольного, наркотического или иного токсического опьянения, а также с их остаточными явлениями. Предсменный психофизиологический контроль позволяет распознать функциональные нарушения ЦНС, роль которых в профессиональной надежности работника неоспорима.

Таким образом, задача предсменного ПФО — выявление работников с нарушениями ФС ЦНС, запрещающими допуск к работе на конкретную смену. Время для проведения ПФО при предсменном контроле ограничено. Поэтому важными техническими требованиями для ПФО на этом этапе являются оперативность, индивидуальность, информативность.

Психофизиологическое обследование на этапе РОМ направлено на объективную оценку ФС ЦНС до и после процедур.

Непременным условием при организации ПФО в медицинских учреждениях является разработка и создание для лабораторий ПФО специализированной базы данных, в которой обобщены результаты обследований на всех этапах. Создание базы ПФО позволяет своевременно принимать медицинские, организационные и другие управленческие решения в целях повышения радиационной и ядерной безопасности предприятий и объектов атомной промышленности.



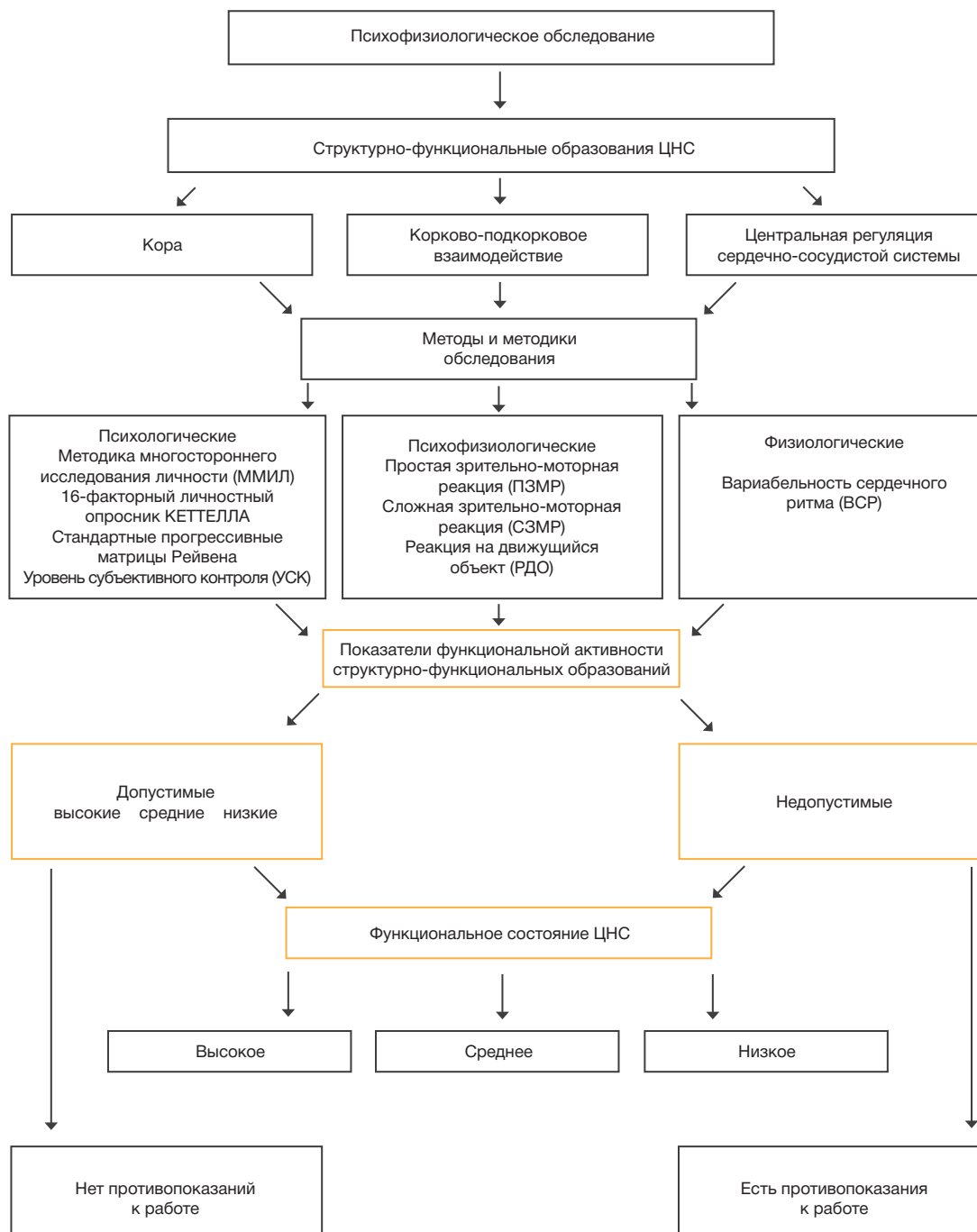


Рис. 1. Концепция психофизиологического обследования

С нашей точки зрения, ПФО в лабораториях МО необходимо проводить не только по единым методикам, но и на АПК, соответствующих единым требованиям. Это позволит сравнивать результаты ПФО во всех лабораториях.

АПК «ПФС-Контроль» позволяет провести полное ПФО на этапах предварительного, периодического МО и при проведении РОМ и получить в онлайн-режиме заключение о ФС ЦНС.

АПК «Прогноз» позволяет провести ПФО при предсменном контроле. Используемые в этом АПК психофизиологические методики оценивают зрительную и слуховую сенсорные системы, а также оптико-моторные реакции. По результатам каждой методики автоматически рассчитывается показатель стабильности системной организации функций (ПССОФ), характеризующий состояние ЦНС как единой функциональной системы.

В АПК «Прогноз» реализован инновационный метод допуска операторов к работе на основе индивидуальных норм каждого оператора, которые формируются автоматически после 20-разового прохождения предсменного контроля при отсутствии жалоб на состояние здоровья и не допуска к работе за этот период. Индивидуальные нормы учитывают психофизиологические особенности и их суточные колебания. По мере накопления результатов индивидуальной нормы автоматически проводится ее ежемесячный перерасчет.

#### Обследование 1-й группы: оценка результатов ПФО, проводимого в рамках периодического МО

Результаты ПФО, проведенного в рамках периодического МО у 720 работников АЭС с применением АПК «ПФС-Контроль», представлены в табл. 1 и 2.

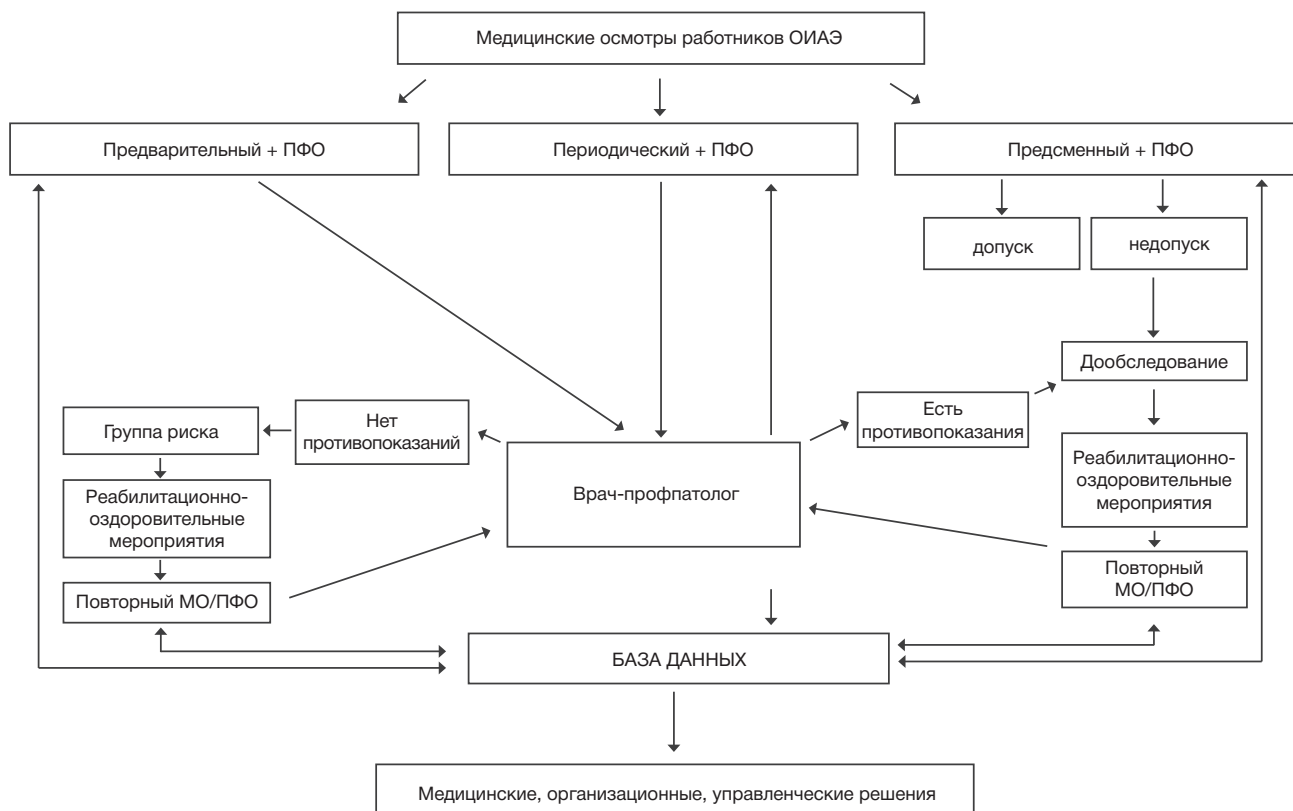


Рис. 2. Система медицинского мониторинга работников ОИАЭ

В табл. 1 представлены результаты определения ФС ЦНС, которое формировалось как итоговое по показателям функциональной активности СФО.

Большинство обследованных лиц имело среднее (56,4%) и высокое (28,5%) ФС ЦНС, низкое выявлено у 15,3% обследованных (различия между группами статистически значимы:  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ).

Для определения вклада каждого из СФО в формирование ФС ЦНС было проанализировано соотношение показателей СФО при высокой, средней и низкой функциональной активности (табл. 2).

При высокой ФА доминировали показатели СФО «Кора» (50,6%). Число показателей СФО «Корково-подкорковое взаимодействие» было значительно меньше (24,8%), еще меньше было показателей СФО «Центральная регуляция ССС» (10,3%) ( $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ).

При средней ФА доминировали показатели СФО «Корково-подкорковое взаимодействие» и «Центральная регуляция ССС» (61,9% и 59,9% соответственно). Показателей СФО «Кора» было немного меньше (47,7%), однако различия с числом показателей СФО «Корково-подкорковое взаимодействие» и «Центральная регуляция ССС» статистически значимы ( $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ).

При высокой ФА доминировали показатели СФО «Центральная регуляция ССС» (относительно показателей СФО «Корково-подкорковое взаимодействие» и «Кора») — 29,9% против 12,3% и 3,2% (различия между группами статистически значимы:  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ).

Можно предположить, исходя из приведенных данных, что при высокой функциональной активности СФО наиболее существенный вклад в ФС ЦНС вносит СФО «Кора». При средней ФА наиболее существенен вклад в ФС ЦНС СФО «Корково-подкорковое взаимодействие» и «Центральная регуляция ССС». При низкой ФА — вклад в ФС ЦНС СФО «Центральная регуляция ССС».

### Обследование 2-й группы: оценка результатов предсменных осмотров

ПФО при предсменном осмотре с использованием АПК «Прогноз» проводится на Курской АЭС с 2010 г. Ежегодно предсменный осмотр проходят 260–400 человек. В год происходит более 70 тыс. предсменных осмотров с применением АПК «Прогноз». Ежедневно выявляется 1–2 человека, а в год до 80, получающих не допуск к работе в связи со снижением ФС ЦНС. 75–80% из них после осмотра фельдшером получают условный допуск на смену с извещением руководителя смены. Около 15% не допускают на смену и направляют к цеховому терапевту на дообследование.

По результатам ПФО автоматически формируется протокол (табл. 3), в котором представлены все показатели и заключения о допуске/недопуске к работе.

Как видно из приведенного протокола, у оператора № 2 текущее значение ПССОФ значительно превышало его индивидуальную норму, что явилось основанием для недопуска к работе.

### Обследование 3-й группы: ПФО до и после РОМ

ПФО до и после РОМ проведено в психофизиологической лаборатории Центра профпатологии ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна.

До проведения РОМ у всех пациентов было зарегистрировано повышение среднего времени сенсомоторных реакций, не выходящее за пределы допустимых значений. Интегральный показатель зрительно-моторных тестов (ПЗМР, СЗМР), определяемый по среднему времени сенсомоторных реакций и числу точных реакций, у всех был ниже нормы (табл. 4).

Таблица 1. ФС ЦНС у обследованных 1-й группы ( $n = 720$ )

| ФС ЦНС  | Обследуемые |       |
|---------|-------------|-------|
|         | абс.        | %     |
| Высокое | 205         | 28,5  |
| Среднее | 406         | 56,4* |
| Низкое  | 110         | 15,3* |

Примечание: \* — статистически значимые различия с группой с высоким значением показателя при ( $p < 0,5$ ) по критерию  $\chi^2$ .

Таблица 2. Показатели СФО ЦНС при высокой, средней и низкой функциональной активности у обследованных 1-й группы ( $n = 720$ )

| СФО ЦНС                              | Функциональная активность |        |         |       |        |        |
|--------------------------------------|---------------------------|--------|---------|-------|--------|--------|
|                                      | высокая                   |        | средняя |       | низкая |        |
|                                      | абс.                      | %      | абс.    | %     | абс.   | %      |
| «Кора»                               | 365                       | 50,6   | 340     | 47,2  | 15     | 3,2    |
| «Корково-подкорковое взаимодействие» | 179                       | 24,8*  | 446     | 61,9* | 95     | 13,2*  |
| «Центральная регуляция CCC»          | 74                        | 10,3** | 431*    | 59,9* | 215    | 29,9** |

Примечание: \* — статистически значимые различия с СФО «Кора» при ( $p < 0,5$ ) по критерию  $\chi^2$ ; \*\* — статистически значимые различия с СФО «Корково-подкорковое взаимодействие» при ( $p < 0,5$ ) по критерию  $\chi^2$

В результате проведения РОМ показатели зрительно-моторных тестов значительно улучшились, что свидетельствовало об улучшении ФС ЦНС.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленная концепция психофизиологического обследования персонала ОИАЭ соответствует существующим представлениям об адаптации, основой для которых является теория функциональных систем [3]. В соответствии с ними, при адаптации в процессе структурно-функциональных изменений формируется система, целевой функцией которой является обеспечение деятельности организма.

Адаптация, является многоуровневым процессом. Уровни адаптации взаимосвязаны, оказывают друг на друга непосредственное влияние и определяют интегральную характеристику общего уровня функционирования всех систем организма, или ФС человека [1].

Функциональное состояние человека рассматривается как процесс, отражающий взаимодействия уровней адаптации. Это является интегральной характеристикой психофизиологической адаптации. В соответствии с существующими представлениями, уровень психофизиологической адаптации обусловлен состоянием СФО ЦНС, которые в совокупности формируют ФС нервной системы [1, 2]. Определение ФС ЦНС и функциональной

активности ее СФО является важной задачей ПФО персонала ОИАЭ.

Психофизиологическое обследование, основанное на представленной концепции, позволяет определить ФС ЦНС, уровень психофизиологической адаптации, а также оценить состояние отдельных СФО ЦНС («кора», «корково-подкорковое взаимодействие», «центральная регуляция CCC»). В совокупности такая информация позволяет назначать при необходимости адресные, подходящие конкретному человеку, реабилитационно-оздоровительные мероприятия, а также оценивать их результаты. Информация о СФО «корково-подкорковое взаимодействие» позволяет провести ПФО при предсменном контроле, быстро и с большой точностью определить ФС ЦНС у обследуемых.

## ВЫВОДЫ

Внедрение единого методического подхода к ПФО и унифицированных АПК в систему МО работников ОИАЭ существенно расширяет диагностические и профилактические возможности раннего выявления функциональных нарушений ЦНС, психофизиологических противопоказаний к работе, своевременного проведения РОМ и объективной оценки их результатов. Это способствует снижению риска развития аварийных ситуаций по вине персонала, а также продлению его профессионального долголетия.

Таблица 3. Пример протокола автоматизированного ПФО

| № ФИО |       | Цех     | Должность | Показатели ПССОФ |                  |                                                        |                        | Допуск / недопуск |
|-------|-------|---------|-----------|------------------|------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|
|       |       |         |           | Среднее значение | СКО ( $\sigma$ ) | Индивидуальный порог допуска (ср. знач. + 2 $\sigma$ ) | Текущее значение ПССОФ |                   |
| 1     | ***** | «-----» | «-----»   | 1145             | 682              | 2505                                                   | 1953                   | Допуск            |
| 2     | ***** | «-----» | «-----»   | 3241             | 1498             | 6237                                                   | 7320                   | Недопуск          |

Таблица 4. Интегральный показатель зрительно-моторных тестов у лиц, прошедших РОМ ( $n = 24$ )

| Интегральный показатель зрительно-моторных тестов. Значения показателя в % |     |           |      |               |      |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|------|---------------|------|
| до РОМ                                                                     |     | После РОМ |      |               |      |
| Выше нормы                                                                 |     | Норма     |      | Без изменений |      |
| абс.                                                                       | %   | абс.      | %    | абс.          | %    |
| 24                                                                         | 100 | 21        | 87,5 | 3             | 12,5 |

## Литература

1. Березин Ф. Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л.: Наука, 1988; 270 с.
2. Кривошеков С. Г., Леутин В. П., Диверт В. Э., Диверт Г. М., Платонов Я. Г., Ковтун Л. Т. и др. Системные механизмы адаптации и компенсации. Сибирский научный медицинский журнал. 2004; 24 (2): 148–153.
3. Судakov К. В. Общая теория функциональных систем. М.: Медицина, 1984; 224 с.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации. Методические указания по проведению медицинских осмотров и психофизиологических обследований работников объектов использования атомной энергии № 32-023/20. М., 1998; 12 с. Доступно по ссылке: <http://docs.cntd.ru/document/9043075>.
5. РФМБА России 2.2.9.84–2015. Организация и проведение психофизиологических обследований работников организаций, эксплуатирующих особо радиационно опасные и ядерно опасные производства и объекты в области использования атомной энергии, при прохождении работниками медицинских осмотров в медицинских организациях ФМБА России. Методические рекомендации. М., 2015. Доступно по ссылке: <https://sudact.ru/law/r-fmba-rossii-22984-2015-organizatsiia-i-provedenie/>.
6. Бобров А. Ф., Иванов В. В., Калинина М. Ю., Новикова Т. М., Ратаева В. В., Седин В. И. и др. Инновационная технология предсменного психофизиологического обследования персонала как средство повышения радиационной безопасности. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018; 5: 5–10.
7. Царёв А. Н., автор, патентообладатель. Способ оценки уровня функционального состояния центральной нервной системы человека на основе измерения времени ориентировочной зрительно-моторной реакции человека. Патент РФ номер: RU 2573340. 2016 г.
8. Торубаров Ф. С., Зверева З. Ф., Лукьянова С. Н., Денисова Е. А. Роль психофизиологического обследования в системе медицинского мониторинга состояния здоровья работников радиационно и ядерно опасных предприятий и производств госкорпорации Росатом. Современные проблемы медицины труда. В сборнике: Материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 80-летию академика РАН Н. Х. Амирова. Казань, 10 апреля 2019; 180–182.
9. Торубаров Ф. С., Зверева З. Ф., Денисова Е. А., Лукьянова С. Н. Роль психофизиологического обследования в оценке функционального состояния центральной нервной системы у работников радиационно и ядерноопасных предприятий. Медицина экстремальных ситуаций. 2017; 2: 157–163.

## References

1. Berezin FB. Psihicheskaja i psihofiziologicheskaja adaptacija cheloveka. L.: Nauka, 1988; 270 s. Russian.
2. Krivoshekov SG, Leutin VP, Divert VYe, Divert GM, Platonov YaG, Kovtun LT, i dr. Sistemnye mehanizmy adaptacii i kompensacii. Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal. 2004; 24 (2): 148–153. Russian.
3. Sudakov KV. Obshhaja teorija funkcional'nyh sistem. M.: Medicina, 1984; 224 s. Russian.
4. Prikaz Ministerstva zdravooohranenija Rossijskoj Federacii. Metodicheskie ukazaniya po provedeniju medicinskih osmotrov i psihofiziologicheskikh obsledovanij rabotnikov ob"ektov ispol'zovanija atomnoj jenerгии # 32-023/20. M., 1998; 12 s. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/9043075>. Russian.
5. R FMBA Rossii 2.2.9.84–2015. Organizacija i provedenie psihofiziologicheskikh obsledovanij rabotnikov organizacij, jekspluatirujushhijh osobo radiacionno opasnye i jaderno opasnye proizvodstva i ob"ekty v oblasti ispol'zovanija atomnoj jenerгии, pri prohozhdenii rabotnikami medicinskih osmotrov v medicinskih organizacijah FMBA Rossii. Metodicheskie rekomendacii. M., 2015. Available from: <https://sudact.ru/law/r-fmba-rossii-22984-2015-organizatsiia-i-provedenie/>. Russian.
6. Bobrov AF, Ivanov VV, Kalinina MYu, Novikova TM, Rataeva VV, Sedin VI, i dr. Innovacionnaja tehnologija predsmennogo psihofiziologicheskogo obsledovanija personala kak sredstvo povyshenija radiacionnoj bezopasnosti. Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'. 2018; 5: 5–10. Russian.
7. Carjov AN, avtor, patentoobladatel'. Sposob ocenki urovnja funkcional'nogo sostojanija central'noj nervnoj sistemy cheloveka na osnove izmerenija vremeni orientirovochnoj zritel'no-motornoj reakcii cheloveka. Patent RF nomer: RU 2573340. 2016 g. Russian.
8. Torubarov FS, Zvereva ZF, Lukjanova SN, Denisova EA. Rol' psihofiziologicheskogo obsledovanija v sisteme medicinskogo monitoringa sostojanija zdorov'ja rabotnikov radiacionno i jaderno opasnyh predpriyatij i proizvodstv goskorporacii Rosatom. Sovremennye problemy mediciny truda. V sbornike: Materialy vsrossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhennoj 80-letiju akademika RAN N. H. Amirova. Kazan', 10 aprelja 2019; 180–182. Russian.
9. Torubarov FS, Zvereva ZF, Denisova EA, Lukjanova SN. Rol' psihofiziologicheskogo obsledovanija v ocenke funkcional'nogo sostojanija central'noj nervnoj sistemy u rabotnikov radiacionno i jadernoopasnyh predpriyatij. Medicina jekstremal'nyh situacij. 2017; 2: 157–163. Russian.

## ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ COVID-19 НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Б. А. Жигарловский<sup>1</sup>✉, Н. Ф. Никитюк<sup>1</sup>, В. Б. Поступайло<sup>1</sup>, А. А. Горяев<sup>1</sup>, Е. В. Белов<sup>1</sup>, Н. Ю. Носов<sup>1</sup>, А. М. Кармишин<sup>1</sup>, А. А. Круглов<sup>1</sup>, И. В. Борисевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>2</sup> Федеральное медико-биологическое агентство, Россия, Москва

COVID-19 относится к группе острых респираторных инфекций и зачастую осложняется развитием пневмоний. Целью исследования было изучить проявления эпидемического процесса внебольничных пневмоний (ВП) в период эпидемии COVID-19 на территории Российской Федерации. Проводили анализ официальных статистических форм по заболеваемости ВП в РФ за 2013–2020 гг. и данных о заболеваемости COVID-19 за март–июль 2020 г. Рассчитывали среднегодовые показатели заболеваемости ВП, прогностические уровни на 2020 г. и оценивали взаимосвязь заболеваемости ВП и COVID-19. Показано, что многолетнюю динамику заболеваемости ВП населения РФ характеризует выраженная тенденция к повышению со среднегодовым темпом прироста 6,4%. Наибольшую долю среди заболевших ВП составляет взрослое население в среднем 64,7% (95% ДИ [63,1; 66,3]). В 2020 г. на фоне циркуляции SARS-CoV-2 расхождение фактической заболеваемости ВП от прогнозируемой достигало более 558% (июль 2020 г.). В условиях развития эпидемии COVID-19 было отмечено повышение заболеваемости ВП. Установлена прямая статистически значимая корреляционная связь между заболеваемостью ВП и COVID-19 ( $r_{xy} = 0,932$ ;  $p < 0,01$ ).

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, эпидемиологическая характеристика, COVID-19, SARS-CoV-2, корреляция, коронавирус, коронавирусная инфекция

**Вклад авторов:** все авторы внесли значимый вклад в разработку методики исследования, получение, анализ и интерпретацию данных. Участвовали в подготовке черновика рукописи и ее редактировании, а также в подготовке финального варианта статьи.

✉ Для корреспонденции: Бронислав Андреевич Жигарловский  
ул. Щукинская, д. 5, стр. 6, г. Москва, 123182; bzhigarlovskiy@cspmrz.ru

**Статья получена:** 22.12.2020 **Статья принята к печати:** 27.01.2021 **Опубликована онлайн:** 16.02.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.004

## EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA DURING THE COVID-19 EPIDEMIC IN THE RUSSIAN FEDERATION

Zhiglarovskiy BA<sup>1</sup>✉, Nikityuk NF<sup>1</sup>, Postupailo VB<sup>1</sup>, Goryaev AA<sup>1</sup>, Belov EV<sup>1</sup>, Nosov NYu<sup>1</sup>, Karmishin AM<sup>1</sup>, Kruglov AA<sup>1</sup>, Borisovich IV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal state budgetary institution "Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks" of the Federal Medical-Biological Agency (Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia), Russia, Moscow

<sup>2</sup> Federal Medical-Biological Agency, Russia, Moscow

COVID-19 belongs to the group of acute respiratory infections and it is often complicated with pneumonia. This study aimed to investigate manifestations of community-acquired pneumonia (CAP) epidemic process during the COVID-19 epidemic in the Russian Federation. We analyzed the official statistical data reporting the incidence of CAP in the Russian Federation in 2013–2020 and incidence of COVID-19 as registered in March–July 2020. The mean average annual CAP incidence rate that we calculated and the 2020 CAP incidence prediction allowed assessing the relationship between CAP and COVID-19. It is shown that the long-term dynamics of the incidence of CAP in the Russian Federation is characterized by a pronounced upward trend with an average annual growth rate of 6.4%. The share of adult population among the CAP cases is the largest; on average, it is 64.7% (95% CI [63.1; 66.3]). In 2020, against the background of SARS-CoV-2 circulation, the discrepancy between the actual incidence of CAP and the predicted figures reached and exceeded 558% (in July 2020). As the COVID-19 epidemic developed, the incidence of CAP was registered to increase. There was established a direct and significant correlation between the incidence of CAP and COVID-19 ( $r_{xy} = 0.932$ ;  $p < 0.01$ ).

**Keywords:** community-acquired pneumonia, epidemiological characteristics, COVID-19, SARS-CoV-2, correlation, coronavirus, coronavirus disease

**Author contribution:** all authors significantly contributed to the research methodology design, data collection, analysis and interpretation. All authors participated in the manuscript drafting and editing processes and preparation of the final version of the article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Bronislav Andreevich Zhiglarovskiy  
Shchukinskaya, 5, str. 6, Moscow, 123182; bzhiglarovskiy@cspmrz.ru

**Received:** 22.12.2020 **Accepted:** 27.01.2021 **Published online:** 16.02.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.004

В Китае (г. Ухань) в декабре 2019 г. была зарегистрирована вспышка новой респираторной инфекции, сопровождавшаяся ростом числа пациентов с пневмонией неясной этиологии. За относительно короткий срок вспышка перешла в статус пандемии. У пациентов проявлялись симптомы инфекции верхних дыхательных путей, такие как боль в горле и ринорея, а также были отмечены повышение температуры, кашель, миалгия, одышка и признаки пневмонии на рентгенографии грудной клетки. Впоследствии было установлено, что возбудителем данной инфекции является новый коронавирус, получивший название SARS-CoV-2, а вызываемое им заболевание обозначили как COVID-19 [1].

В рамках масштабного исследования, проведенного в Китае, было проанализировано течение болезни у 1099 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 и установлено, что у большинства госпитализированных пациентов (91,1%) была диагностирована пневмония [2].

На территории России первые случаи заболевания COVID-19 были выявлены в феврале 2020 г. у граждан КНР; к началу июля было зарегистрировано уже более 650 тыс. случаев [3–5].

Ежегодно в России регистрируют 1,5 млн заболевших внебольничной пневмонией (ВП), что составляет около



390 случаев на 100 тыс. человек, со средним показателем летальности до 5% от числа заболевших [6].

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в ряде зарубежных стран, уровень заболеваемости ВП различается в зависимости от возраста. Минимальный показатель заболеваемости отмечен в группах молодого и среднего возраста — 1–11,6 случаев на 1000 человек. Заболеваемость ВП у детей до 17 лет колеблется от 2 до 15 случаев на 1000 человек в разные годы. Наибольшую заболеваемость ВП регистрируют у лиц пожилого возраста (старше 70 лет): ежегодно 25–44 случая на 1000 человек [7, 8].

Неблагополучна эпидемическая ситуация по заболеваемости ВП в США, где ежегодно выявляют 5–6 млн случаев данного заболевания, из них у 1,5 млн человек диагностируют клинические формы, при которых необходимо стационарное лечение [9, 10].

За последние годы растет число летальных случаев от пневмонии. По данным Американского торакального общества, в США данный показатель составляет 18–20% от общего числа больных ВП [11].

Исход заболевания ВП обусловлен различными факторами риска, при воздействии некоторых из них возрастает вероятность летального исхода. Большое значение имеют возраст пациента, клиническая форма, степень тяжести, сопутствующие заболевания в анамнезе [12].

По данным проводимых исследований, пациенты молодого и среднего возраста с легкими и средними клиническими формами и без сопутствующей патологии имеют благоприятный исход заболевания, показатель летальности у таких больных составляет 1–3% [13].

В группе больных ВП пожилого возраста с тяжелым проявлением болезни, имеющих сопутствующую патологию со стороны верхних дыхательных путей, онкологические заболевания, кардиологические нарушения, страдающих алкоголизмом, показатель летальности возрастает до 15–58% [14].

В то же время показано, что подъем заболеваемости ВП происходит на фоне эпидемического подъема заболеваемости гриппом и острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), а наибольшую смертность от ВП регистрируют спустя 1–2 месяца после максимальной заболеваемости гриппом и ОРВИ [15].

Учитывая, что COVID-19 тоже относится к группе острых респираторных инфекций, актуальным будет изучение эпидемического процесса ВП в период эпидемии COVID-19.

Цель исследования — изучить проявления эпидемического процесса внебольничных пневмоний (ВП) в период эпидемии COVID-19 на территории Российской Федерации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ многолетней динамики заболеваемости ВП в РФ проводили в ходе описательного ретроспективного эпидемиологического исследования по данным формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (далее форма № 2) за период 2013–2018 гг.

Изучение внутригодичной динамики заболеваемости, а также расчет сезонного уровня заболеваемости ВП на территории РФ проводили с использованием данных формы № 1 за период 2013–2019 гг.

Анализ заболеваемости в целом за 2019 г. осуществляли по данным формы федерального статистического

наблюдения № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (месячная) за январь–декабрь 2019 г. (далее форма № 1). Определяли уровень круглогодичной заболеваемости ВП, а также рассчитывали прогнозистический уровень заболеваемости на предстоящий период.

Для анализа заболеваемости COVID-19 использовали официальную информацию о числе случаев, зарегистрированных на территории РФ [16]. При оценке заболеваемости ВП на фоне эпидемии COVID-19 использовали данные формы № 1 январь–июль 2020 г.

Для оценки различий относительных показателей рассчитывали 95% ДИ ( $m \pm 2,45 \times SEM$ , где  $m$  — среднее значение заболеваемости за период,  $SEM$  — стандартная ошибка среднего). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Расчет тенденции многолетней динамики заболеваемости ВП производили с помощью метода наименьших квадратов и оценивали по среднегодовому темпу прироста/снижения. Полученное значение сравнивали с градацией, предложенной В. Д. Беляковым [17]. Для оценки взаимосвязи заболеваемости ВП и COVID-19 рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона ( $r_{xy}$ ), связь считали статистически значимой при  $p < 0,05$ , силу связи оценивали по шкале Чеддока.

Анализ и обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft; США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе структуры инфекционных и паразитарных заболеваний за 2013–2019 гг. установлено, что на территории РФ наибольшую долю занимают острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (код по МКБ-10: J06) (ОРЗ) и в среднем за период составляют 90,7%. На ВП приходится 1,7% случаев, а на долю гриппа — 0,6% (рис. 1).

Для заболеваемости ВП среди населения РФ в период 2013–2019 гг. характерна выраженная тенденция к повышению со среднегодовым темпом прироста (далее СТП) 6,4%. Ежегодно среди совокупного населения в РФ регистрируют 492–760 тыс. новых случаев заболевания, в том числе 165–291 тыс. случаев у детей до 17 лет.

Для групп детей до 14 и до 17 лет включительно тоже характерна выраженная тенденция к повышению заболеваемости ВП со СТП 6,8 и 5,9% соответственно.

Анализ заболеваемости ВП в РФ за семилетний период наблюдения показал, что в среднем среди взрослого населения ежегодно регистрируется 608 345 случаев заболеваний ВП (показатель заболеваемости — 416,4 на 100 тыс. населения), из них 216 146 случаев — у детей до 17 лет включительно (753,4 на 100 тыс. населения), в том числе у детей до 14 лет — 201 078 человек (817,7 на 100 тыс. населения) (табл. 1).

В целом прирост заболеваемости ВП в 2019 г. по сравнению с 2018 г. составляет 5,3%, аналогичная тенденция прослеживается и среди детского населения — 7,6%.

В РФ за анализируемый период в структуре заболевших ВП преобладает взрослое население, на долю которых приходится 64,7% (95% ДИ [63,1; 66,3]) регистрируемых случаев, заболевшие дети 15–17 лет составляют 2,4% (95% ДИ [1,9; 2,9]) и дети в возрасте до 14 лет включительно — 32,9% (95% ДИ [31,8; 34,1]).

Анализ многолетней динамики заболеваемости ВП демонстрирует стабильный уровень подъема

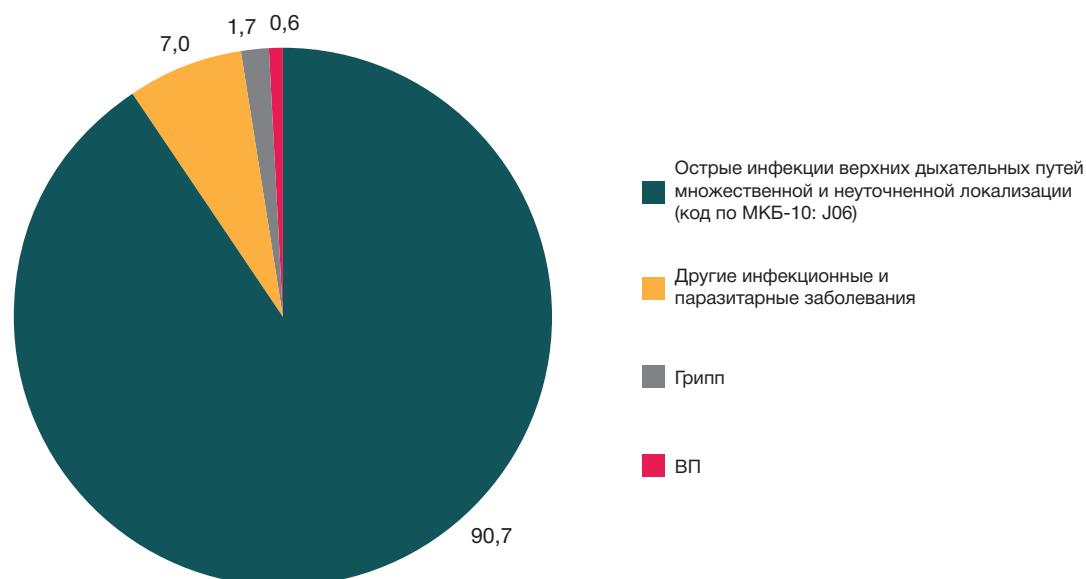


Рис. 1. Структура инфекционных и паразитарных заболеваний в РФ в среднем за 2013–2019 гг. (в %)

заболеваемости (коэффициент достоверности аппроксимации  $R^2 = 0,72$ ) с ежегодным приростом 26,5 случаев на 100 тыс. населения. С учетом данных показателей расчетный уровень заболеваемости совокупного населения ВП на 2020 г. составляет 522,6 случая на 100 тыс. населения (95% ДИ [388,2; 657,1]) (рис. 2).

При анализе внутригодовой динамики заболеваемости ВП за период 2013–2019 гг. нами установлено, что заболеваемость имеет выраженную осенне-зимнюю сезонность — около 70% от всех регистрируемых ежегодно случаев.

В то же время уровень круглогодичной и сезонной заболеваемости ВП совокупного населения РФ за исследуемый период составляет 39,2 и 43,8 случаев на 100 тыс. населения соответственно (рис. 3). Полученные показатели позволяют определить начало и окончание повышения уровня заболеваемости, а также установить благополучные и неблагополучные периоды.

Так, сезонные проявления заболеваемости ВП населения РФ в 2019 г. характеризуются превышением круглогодичного уровня с января по апрель и с октября по декабрь. Превышение сезонного уровня заболеваемости отмечается с января по март и с октября по декабрь.

При этом анализ сезонных проявлений показал, что заболеваемость в первой половине 2019 г. характеризуется

более выраженной эпидемиологической напряженностью по сравнению со второй половиной года.

В 2019 г. максимальная заболеваемость ВП зарегистрирована в феврале и составляла 62,4 на 100 тыс. населения, превышая круглогодичный и сезонный уровни на 71% и 42,5% соответственно.

На основании фактической заболеваемости ВП (за 2013–2019 гг.) нами был рассчитан прогностический уровень ежемесячной заболеваемости на 2020 г. Так, наименьшие значения заболеваемости ВП совокупного населения РФ в 2020 г. прогнозируются в июле и августе (20,7 и 21 случай на 100 тыс. населения соответственно). Наибольшие значения должны отмечаться в январе, феврале и ноябре 2020 г. — 46,2 и 40,0 случаев на 100 тыс. населения соответственно.

Прогноз уровня заболеваемости на 2020 г. должен приближаться к показателям заболеваемости по среднемесячным наблюдениям (за период 2013–2019 гг.) и соответствовать ему на 89,9% ( $\pm 9,6\%$ ;  $p < 0,05$ ).

В то же время на фоне появления SARS-CoV-2 в 2020 г. отмечается статистически значимое ( $p < 0,05$ ) расхождение фактической заболеваемости ВП от прогнозируемой на 27,9% (февраль) и 558,5% (июль) (рис. 4).

Таблица 1. Показатели заболеваемости ВП за период 2013–2019 гг. в РФ

| Год наблюдения                 | Всего случаев (абс. ч.)             | Показатель на 100 тыс. населения | В том числе дети до 17 лет          |                                  | В том числе дети до 14 лет          |                                  |
|--------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
|                                |                                     |                                  | Всего случаев (абс. ч.)             | Показатель на 100 тыс. населения | Всего случаев (абс. ч.)             | Показатель на 100 тыс. населения |
| 2013                           | 557 346                             | 389,2                            | 190 720                             | 713,9                            | 176 146                             | 782,4                            |
| 2014                           | 509 765                             | 349,5                            | 182 014                             | 660,6                            | 172 278                             | 734,4                            |
| 2015                           | 492 458                             | 337,1                            | 165 155                             | 588,5                            | 157 159                             | 653,1                            |
| 2016                           | 612 012                             | 418                              | 197 594                             | 688,8                            | 187 549                             | 759,7                            |
| 2017                           | 604 771                             | 412,3                            | 215 980                             | 737,3                            | 201 443                             | 797,3                            |
| 2018                           | 721 987                             | 491,7                            | 270 495                             | 908,4                            | 247 113                             | 962,2                            |
| 2019                           | 760 074                             | 517,2                            | 291 064                             | 976,8                            | 265 861                             | 1034,6                           |
| Средний многолетний показатель | 608 345 (95% ДИ [514 432; 702 257]) | 416,4                            | 216 146 (95% ДИ [172 511; 259 781]) | 753,4                            | 201 078 (95% ДИ [163 503; 238 654]) | 817,7                            |
|                                |                                     | (95% ДИ [353,9; 479])            |                                     | 95% ДИ [624,9; 882,1]            |                                     | 95% ДИ [694; 941,3]              |

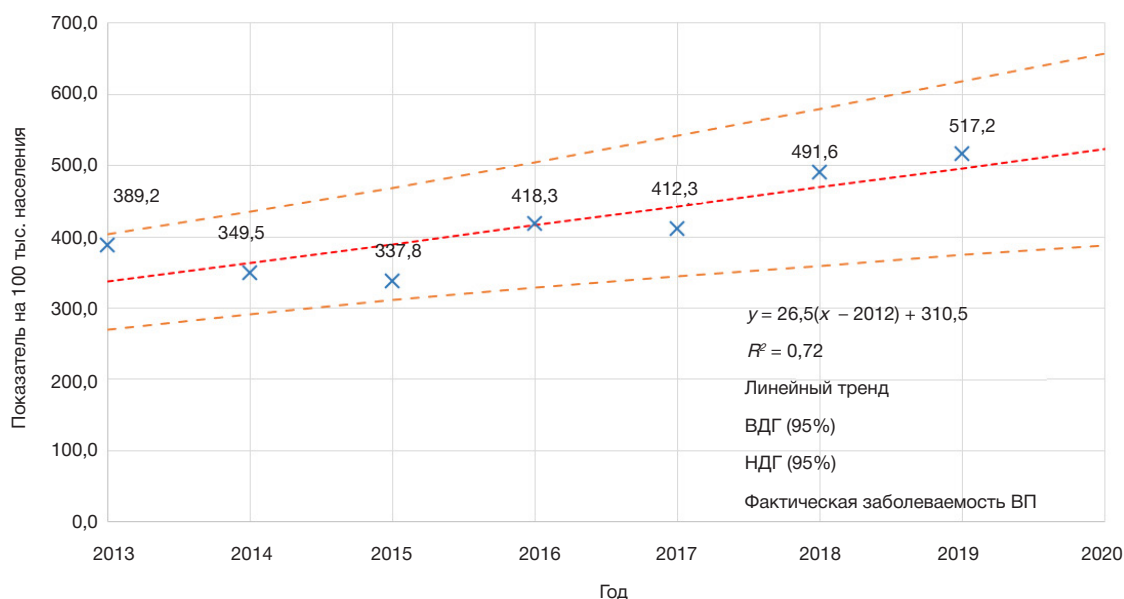


Рис. 2. Многолетняя динамика заболеваемости ВП совокупного населения РФ за период 2013–2019 гг. (на 100 тыс. населения)

Вследствие эпидемического распространения на территории РФ новой коронавирусной инфекции (COVID-19) представляют научно-практический интерес результаты проведенного анализа заболеваемости ВП с января по июль 2020 г. в сравнении с аналогичным периодом 2019 г. в период эпидемического подъема COVID-19.

За период с января по июль 2020 г. заболеваемость ВП среди населения РФ в сравнении с аналогичным периодом 2019 г. возросла на 125,2% и составляет 673,9 случая на 100 тыс. населения (табл. 2).

При этом за анализируемый период (январь–июль) в разрезе Федеральных округов (ФО) наибольший рост заболеваемости ВП в 2020 г. в сравнении с тем же периодом предыдущего года отмечается в Центральном ФО (+282,4%) и Северо-Кавказском ФО (+254%), что в абсолютных значениях составляет по 278 089 и 41 203 случая соответственно.

В то же время на территории Дальневосточного ФО отмечается незначительное снижение заболеваемости ВП на –4,1%.

Заболеваемость COVID-19 на территории РФ за период с марта по май 2020 г. имеет выраженный рост (в январе–феврале случаи заболеваний COVID-19 не

зарегистрированы). Причем наиболее существенное увеличение отмечено в мае 2020 г. — в 2,7 раза по сравнению с апрелем 2020 г. (с 75,7 случаев до 203,6 случаев на 100 тыс. населения соответственно).

Стоит отметить, что при анализе взаимосвязи заболеваемости ВП и COVID-19 населения РФ за период январь–июль 2020 г. нами установлена прямая, весьма высокая и статистически значимая связь между данными показателями (коэффициент Пирсона ( $r_{xy}$ ) = 0,932;  $t = 5,731$ ;  $p < 0,01$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования позволили изучить проявления эпидемического процесса ВП в доэпидемический период и в период эпидемии COVID-19. Учитывая, что COVID-19 является новым инфекционным заболеванием, большинство исследований посвящены клиническим проявлениям данной инфекции [18, 19].

## ВЫВОДЫ

1. Многолетняя динамика заболеваемости ВП на территории РФ характеризуется выраженной тенденцией

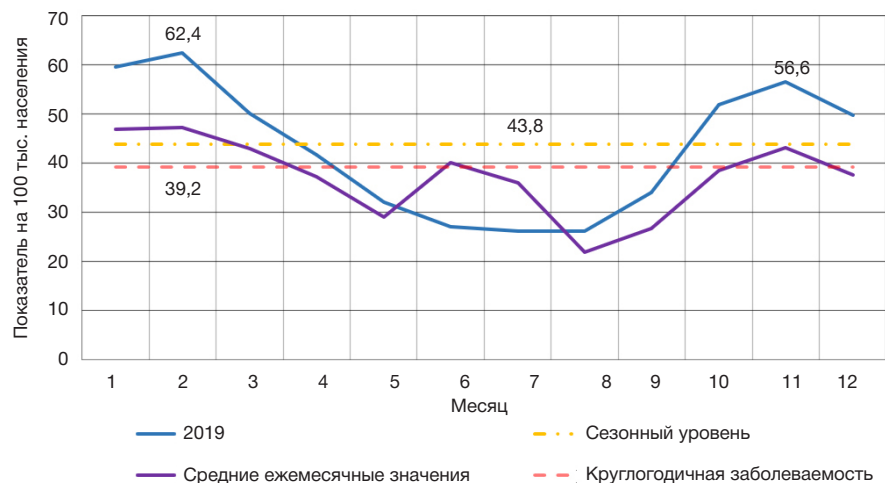


Рис. 3. Внутригодовая динамика заболеваемости ВП совокупного населения на территории РФ (на 100 тыс. населения)

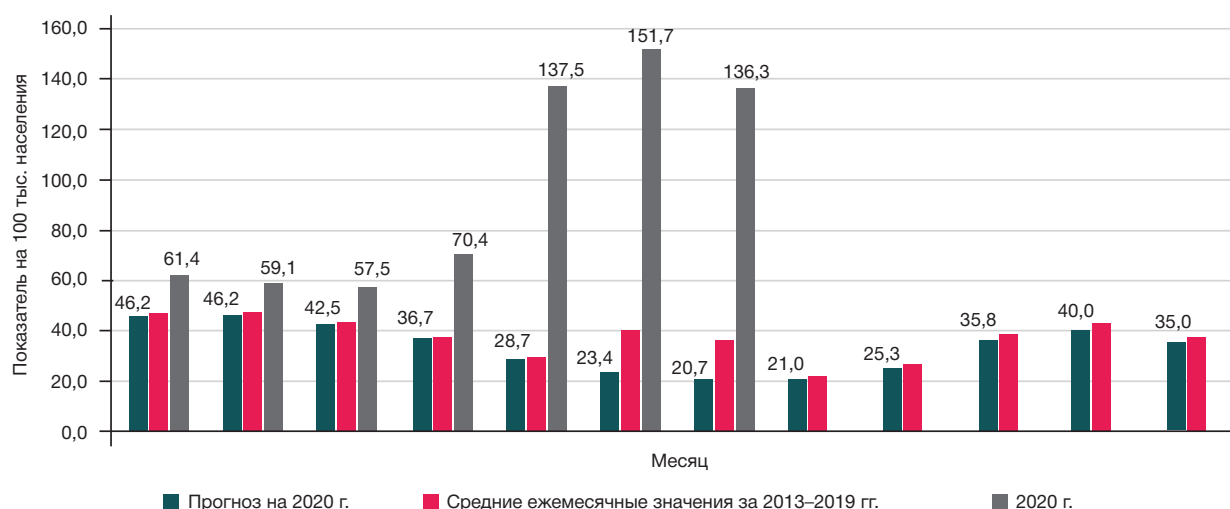


Рис. 4. Прогнозируемый и фактический внутригодовой уровень заболеваемости ВП населения РФ (на 100 тыс. населения)

Таблица 2. Заболеваемость населения ВП в РФ и по федеральным округам в январе–июле 2019 и 2020 г. на фоне эпидемии COVID-19 (на 100 тыс. населения)

| Территория           | ВП за 2020 г. | ВП за 2019 г. | Рост / снижение | COVID-19 |
|----------------------|---------------|---------------|-----------------|----------|
| Российская Федерация | 673,9         | 299,2         | 125,2%          | 574,4    |
| Центральный ФО       | 956,4         | 250,1         | 282,4%          | 1026,9   |
| Северо-Западный ФО   | 666,5         | 262,4         | 154,0%          | 554,8    |
| Южный ФО             | 355,8         | 221           | 61,0%           | 254,3    |
| Северо-Кавказский ФО | 582,2         | 164,5         | 254,0%          | 387,5    |
| Приволжский ФО       | 669,1         | 333,9         | 100,4%          | 349,1    |
| Уральский ФО         | 583,7         | 406,2         | 43,7%           | 539,8    |
| Сибирский ФО         | 488,2         | 327           | 49,3%           | 427,5    |
| Дальневосточный ФО   | 622,5         | 649,1         | -4,1%           | 473,7    |

к повышению. Данная тенденция прослеживается как среди совокупного населения (СТП = 6,4%), так и среди детского (СТП = 6,8%). 2. В структуре заболевших ВП в РФ за анализируемый период наибольшую долю составляет взрослое население (в среднем 64,7% от зарегистрированных случаев ВП). 3. За период 2013–2019 г. круглогодичный уровень заболеваемости ВП совокупного населения РФ составляет 39,2 случаев на 100 тыс. населения, а сезонный уровень — 43,8 случая

на 100 тыс. населения. 4. В 2020 г. на фоне циркуляции SARS-CoV-2 расхождение фактической заболеваемости ВП от прогнозируемой достигает более 558% в большую сторону (июль 2020 г.), что свидетельствует об увеличении заболеваемости ВП в период эпидемии COVID-19. 5. Прямая, статистически значимая корреляционная связь между заболеваемостью ВП и COVID-19 свидетельствует о взаимосвязи развития эпидемического процесса данных инфекций.

## Литература

- Gorbalenya AE, Baker SC, et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 536–44.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30; 382 (18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
- Асхабова Л. М., Сабириев Л. Ф., Унтилов Г. В., Гаджиева Л. А. COVID-19 в Республике Дагестан. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020; 4 (35): 46–53.
- Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, Lee SS. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Apr; 24 (7): 4016–26. DOI: 10.26355/eurrev\_202004\_20871. PMID: 32329877.
- Lauxmann MA, Santucci NE, Aufrán-Gómez AM. The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 Outbreak. *Int Braz J Urol.* 2020 Jul; 46 (suppl.1): 6–18. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S101. PMID: 32549071; PMCID: PMC7719995.
- Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Авдеев С. Н., Тюрин И. Е., Руднов В. А. и др. Российское респираторное общество (РРО). Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология.* 2014; (4): 13–48.
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2010. DOI: 10.1136/thx.2009.129502.

8. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 1642–50.
9. File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med*. 2010; 122 (2): 130–41.
10. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (11): 1806–12.
11. American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 388–416.
12. Синопальников А. И., Козлов Р. С., редакторы. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007; 353 с.
13. Климко Н. Н., Васильева Н. В. Микозы легких. В книге: Чучалин А. Г. Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; Т. 1, с. 549–576.
14. Sligl WI, Marrie TJ. Severe Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Clin*. 2013; 29: 563–601.
15. Салтыкова Т. С., Жигарловский Б. А., Брико Н. И., Вязовиченко Ю. В. Эпидемиологические параллели внебольничных пневмоний, гриппа и ОРВИ в г. Москве. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (3): 6–12.
16. Официальный интернет-ресурс для информирования населения по вопросам коронавируса (COVID-19). Доступно по адресу: стопкоронавирус.рф (дата обращения: 01.09.2020).
17. Беляков В. Д., Семенов Т. А., Шпара М. Х. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. М.: Медицина, 2001; 264 с.
18. Garcia-Vidal C, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Jan; 27 (1): 83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041.
19. Baek Moon Seong, et al. Clinical and radiological findings of adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia from SARS-CoV-2 and endemic human coronaviruses. *PloS One*. 2021; 16 (1): e0245547. DOI: 10.1371/journal.pone.0245547.

## References

1. Gorbalenya AE, Baker SC, et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; 5: 536–44.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30; 382 (18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
3. Ashabova LM, Sabirov LF, Untilov GV, Gadzhieva LA. COVID-19 v Respublike Dagestan. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. 2020; 4 (35): 46–53. Russian.
4. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, Lee SS. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Apr; 24 (7): 4016–26. DOI: 10.26355/eurrev\_202004\_20871. PMID: 32329877.
5. Lauxmann MA, Santucci NE, Autrán-Gómez AM. The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 Outbreak. *Int Braz J Urol*. 2020 Jul; 46 (suppl.1): 6–18. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S101. PMID: 32549071; PMCID: PMC7719995.
6. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS, Avdeev SN, Tjurin IE, Rudnov VA, et al. Rossijskoe respiratornoe obshchestvo (RRO). Mezhhregional'naja asociacija po klinicheskoj mikrobiologii i antimikrobnoj himioterapii (MAKMAH). Klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike tjazheloj vnebol'nicnoj pnevmonii u vzroslyh. *Pul'monologija*. 2014; (4): 13–48. Russian.
7. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2010. DOI: 10.1136/thx.2009.129502.
8. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 1642–50.
9. File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med*. 2010; 122 (2): 130–41.
10. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (11): 1806–12.
11. American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 388–416.
12. Sinopalnikov AI, Kozlov RS, redaktory. Vnebol'nicnye infekcii dyhatel'nyh putej: rukovodstvo dlja vrachej. M.: Prem'er MT, Nash Gorod, 2007; 353 s. Russian.
13. Klimko NN, Vasileva NV. Mikozy legkih. V knige: Chuchalin A. G. Respiratornaja medicina. M.: GJeOTAR-Media, 2007; T. 1, s. 549–576. Russian.
14. Sligl WI, Marrie TJ. Severe Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Clin*. 2013; 29: 563–601.
15. Saltykova TS, Zhigarlovskiy BA, Briko NI, Vyazovichenko YV. Epidemiological parallels of community-acquired pneumonia, influenza and ARVI in Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98 (3): 6–12. Russian.
16. Oficial'nyj internet-resurs dlja informirovanija naselenija po voprosam koronavirusa (COVID-19). Dostupno po adresu: stopkoronavirus.rf (data obrashhenija: 01.09.2020). Russian.
17. Beljakov VD, Semenenko TA, Shraga MH. Vvedenie v jepidemiologiju infekcionnyh i neinfekcionnyh zaboolevanij cheloveka. M.: Medicina, 2001; 264 s.
18. Garcia-Vidal C, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Jan; 27 (1): 83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041.
19. Baek Moon Seong, et al. Clinical and radiological findings of adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia from SARS-CoV-2 and endemic human coronaviruses. *PloS One*. 2021; 16 (1): e0245547. DOI: 10.1371/journal.pone.0245547.



## ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОПИПЕРИДИНА, НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ HSP70, НА ПЕРЕВИВАЕМЫХ ОПУХОЛЯХ МЫШЕЙ

В. Н. Алдобаев<sup>1</sup>✉, Л. В. Михина<sup>1</sup>, М. А. Презент<sup>2</sup><sup>1</sup> Научно-исследовательский центр токсикологии и гигиенической регламентации биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства, Серпухов, Россия<sup>2</sup> Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского, Москва, Россия

Применение низкомолекулярных агентов, мишенью которых являются молекулярные шапероны Hsp90 и Hsp70, стало основой для целого направления в терапии новообразований. В 2020 г. была проведена сравнительная оценка противоопухолевой активности на моделях *in vivo* трех производных 4-аминопиперидина ингибиторов Hsp70: N-(2-хлорбензил)-N-этил-1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-амин (№ 1); 4-((метил(1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)амино)метил) бензонитрила (№ 2); N-(2,6-дихлорбензил)-1-(1-(2-(этилтио)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)-N-метилметанамина (№ 3). Целью работы было провести сравнительные испытания эффективности производных 4-аминопиперидина *in vivo* на перевиваемых опухолях мышей. Противоопухолевую активность исследуемых веществ изучали на моделях лимфоидной лейкемии L1210 и меланомы B16. Субстанции № 2 и 3 продемонстрировали высокую статистически значимую ( $p = 0,05$ ) активность в случае комбинированной терапии с циклофосфамидом для лейкоза L1210 (увеличение продолжительности жизни — 80–82%) и для меланомы B16 (торможение роста опухоли — 98–99,7%). В случае L1210 вещества № 2 и 3 в комбинации с цитостатиком попали в низшую категорию перспективности «+» для модельных лейкозов животных. В случае B16 вещества № 1–3 в комбинации с цитостатиком попадали либо в низшую категорию перспективности «+», либо в категорию «++» для модельных солидных опухолей животных. Испытанные дозировки субстанций продемонстрировали обещающие результаты лечения в комбинации с циклофосфамидом на перевиваемых опухолях лимфоидной лейкемии L1210 и меланомы B16 мышей. Полученные эффекты подтверждают перспективность применения низкомолекулярных ингибиторов Hsp70 в составе комбинированной химиотерапии в онкологии.

**Ключевые слова:** белки теплового шока, ингибиторы Hsp70, перевиваемая опухоль, лейкемия L1210, меланома B16**Финансирование:** государственное задание ФМБА № 22.001.18.800.**Вклад авторов:** В. Н. Алдобаев — написание статьи, обобщение результатов, общее планирование работ; Л. В. Михина — обеспечение экспериментов на животных-опухоленосителях, отработка моделей; М. А. Презент — синтез субстанций для сравнительных испытаний.**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом НИЦ ТБП (ветеринарный протокол № 695 от 12 ноября 2019 г.); условия содержания и уход за животными соответствовали нормативам СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», а также условиям, приведенным в руководстве «Guide for Care and Use of Laboratory Animals» (ILAR publication, 1996, National Academy Press, USA).✉ **Для корреспонденции:** Владимир Николаевич Алдобаев  
ул. Ленина, д. 102А, пос. Большевик, Московская область, 142283; aldobae@toxicbio.ru**Статья получена:** 13.02.2021 **Статья принята к печати:** 12.03.2021 **Опубликована онлайн:** 21.03.2021**DOI:** 10.47183/mes.2021.009

## EVALUATION OF ANTITUMOR ACTIVITY OF SOME 4-AMINOPIPERIDINE DERIVATIVES — LOW MOLECULAR WEIGHT HSP70 INHIBITORS — ON TRANSPLANTABLE MOUSE TUMORS

Aldobaev VN<sup>1</sup>✉, Mikhina LV<sup>1</sup>, Present MA<sup>2</sup><sup>1</sup> Research Centre for Toxicology and Hygienic Regulation of Biopreparations of FMBA, Serpukhov, Russia<sup>2</sup> Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Moscow, Russia

Low molecular weight compounds targeting chaperone proteins Hsp90 and Hsp70 have opened up a new avenue in the therapy of neoplasms. In 2020, we tested 3 Hsp70 inhibitors from the class of 4-aminopiperidine derivatives for their antitumor activity on *in vivo* models. The list of the tested compounds included N-(2-chlorobenzyl)-N-ethyl-1-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-amine (compound 1), 4-((methyl(1-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)amino)methyl) benzonitrile (compound 2) and N-(2,6-dichlorobenzyl)-1-(1-(2-(ethylthio)pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-N-methylmethanamine (compound 3). The aim of this study was to compare the efficacy of 4-aminopiperidine derivatives *in vivo* using the models of transplantable murine L1210 lymphocytic leukemia and B16 melanoma. Compounds 2 and 3 used in combination with cyclophosphamide exhibited high cytotoxic activity ( $p = 0.05$ ) against L1210 leukemia (an 80–82% increase in survival time) and B16 melanoma (98–99.7% tumor growth delay). For L1210 lymphocytic leukemia, compounds 2 and 3 used in combination with cyclophosphamide fell into the low (+) therapeutic potential category. For B16 melanoma, compounds 1, 2 and 3 used in combination with cyclophosphamide fell into either low (+) or moderate (++) therapeutic potential categories. On the whole, the tested doses of the compounds used in combination with cyclophosphamide hold promise for the therapy of L1210 leukemia and B16 melanoma in mouse models. Our findings confirm the potential of low molecular weight Hsp70 inhibitors for combination chemotherapy against cancer.

**Keywords:** heat shock proteins, Hsp70 inhibitors, transplantable tumor, L1210 leukemia, B16 melanoma**Funding:** the study was carried out under the State Assignment for FMBA № 22.001.18.800.**Author contribution:** Aldobaev VN planned the experiment, summarized its results and wrote this manuscript; Mikhina LV carried out the experiment in animal models; Present MA synthesized the tested compounds.**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Research Centre for Toxicology and Hygienic Regulation of Biopreparations (Protocol № 695 dated November 12, 2019). Housing conditions met the requirements of Sanitary Regulations 2.2.1.3218-14 (*Sanitary and Epidemiological Requirements for Design, Equipment and Maintenance of Vivarium Facilities*) and the guidelines provided in the *Guide for Care and Use of Laboratory Animals* (ILAR publication, 1996, National Academy Press, USA).✉ **Correspondence should be addressed:** Vladimir N. Aldobaev  
Lenina, 102A, pos. Bolshevik, Moscow oblast, 142283; aldobae@toxicbio.ru**Received:** 13.02.2021 **Accepted:** 12.03.2021 **Published online:** 21.03.2021**DOI:** 10.47183/mes.2021.009

Применение различных агентов, преимущественно низкомолекулярных, мишенью которых являются молекулярные шапероны, в особенности Hsp90 и Hsp70, стало в последние годы основой для целого направления в терапии новообразований. Экспрессия белков теплового шока Hsp90 и Hsp70 повышена во многих опухолях, с чем напрямую связана селективность накопления ингибиторов Hsp90 в опухолевой ткани [1]. Подавление экспрессии и/или снижение функциональной активности белков теплового шока сопровождается накоплением в клетке поврежденных, частично денатурированных белков с измененными биологическими функциями. Предполагается, что ингибиторы белков Hsp90 и Hsp70 как противоопухолевые средства могут быть наиболее эффективны в комбинации с традиционными цитостатиками для усиления их эффекта или преодоления лекарственной резистентности. В ряде недавних публикаций [2–4] обсуждается синтез различных ингибиторов белка теплового шока Hsp70, представляющих собой небольшие молекулы, структуры которых были получены с применением молекулярного докинга. В частности, описаны условия синтеза 67-ми производных 4-аминопиперидина — потенциальных ингибиторов Hsp70 [4]. В статье представлены результаты скрининга этих веществ на моделях культур клеток *in vitro*, а также оценки констант комплексообразования с Hsp70, полученные методом поверхностного плазмонного резонанса, и показатели ингибирования АТФ-азной активности Hsp70. В работе [5] описан альтернативный способ синтеза части производных 4-аминопиперидина из [4], а именно 1-(2-алкилтиопиримидин-4-ил)пиперидин-4-N-алкил, N-гетарил/арил аминов. Предложенный способ позволил существенно расширить возможности комбинаторики в синтезе целевых структур для проведения последующего скрининга на культурах клеток и дальнейшей разработки оптимальных кандидатов в качестве цитостатиков.

В 2018–2019 гг. была синтезирована коллекция производных 4-аминопиперидина, пересекающаяся с коллекцией [4], и проведен скрининг веществ по показателю цитостатической активности на культурах клеток *in vitro*. В результате скрининга было отобрано три производных 4-аминопиперидина для дальнейшего тестирования на моделях опухолей животных *in vivo*. Противоопухолевую активность исследуемых веществ изучали на перевиваемых опухолях мышей — лимфоидной лейкемии L1210 и меланоме B16 (солидной). Для лечения опухолей в качестве положительного контроля использовали циклофосфамид на основании рекомендаций [8] и как составляющую моделей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Лабораторные животные

Для поддержания перевиваемых опухолей использовали самок мышей линии C<sub>57</sub>Bl/6 и самок мышей линии DBA/2. Оценку специфической активности исследуемых препаратов *in vivo* проводили на опухолях, привитых самкам мышей гибридов BDF1 (C<sub>57</sub>Bl/6 × DBA/2). Все животные к началу исследования имели вес 20–30 г. Животных приобретали в Научном центре биомедицинских технологий ФМБА (филиал «Столбовая»; Московская область). Животных содержали в помещениях конвенциональной зоны вивария, животные других видов в этой комнате отсутствовали.

Животные были размещены в поликарбонатных клетках (Tecniplast, Италия, размером 26 × 17 × 12 см<sup>3</sup>), не

более шести особей в клетке. Клетки были оборудованы стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением, стальными разделителями для корма и стальными держателями этикеток. Клетки размещали на стеллажах из нержавеющей стали (Tecniplast; Италия).

В качестве подстилки использовали древесную стружку («Лабораторкорм»; Россия). Толщина слоя подстилки в клетке достигала 5–10 мм.

Для кормления животных применяли стандартный гранулированный корм «Комбикорм ПК-120 для содержания лабораторных крыс, мышей и хомяков» («Лабораторкорм»; Россия). Корм для свободного неограниченного доступа помещали в кормовое углубление на крышке клетки.

Животные получали воду, соответствующую СанПиН 2.1.4.1074-01 (с изменениями от 2 апреля 2018 г.). Подготовленную фильтрованную водопроводную воду для свободного неограниченного доступа давали в стандартных питьевых бутылочках со стальными крышками-носиками. Подготовка воды обеспечивала отсутствие контаминации, способной повлиять на результаты исследования.

Животных содержали в контролируемых условиях окружающей среды при температуре 20–26 °С и относительной влажности воздуха 30–70%. Температуру и влажность в экспериментальной комнате постоянно контролировали с помощью автоматической системы мониторинга климата. В комнате содержания животных поддерживали искусственное освещение в режиме: 12 ч — день / 12 ч — ночь. Кратность воздухообмена составляла 15 объемов/ч. Животные проходили карантин 14 суток.

### Поддержание опухолевых линий

Противоопухолевую активность исследуемых веществ изучали *in vivo* на перевиваемых опухолях мышей — лимфоидная лейкемия L1210 и меланоме B16 (солидная).

Клетки перевиваемых опухолей были получены из НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина (Россия), где их хранили в жидком азоте в криоконсерванте в ампулах по 1 мл. Транспортировку осуществляли в жидком азоте в металлическом термосе с двойными стенками. Восстановление после криоконсервации проводили по одинаковой схеме для обеих опухолей. После извлечения из жидкого азота ампулы с клетками опухоли помещали в термостат при 37 °С на 30 мин, после этого вводили по 0,5 мл клеточной суспензии мышам требуемой линии. Лимфоидную лейкемию L1210 поддерживали на мышах линии DBA/2, меланому B16 — на мышах линии C<sub>57</sub>Bl/6. Опухоли сохраняли в жизнеспособном состоянии, перевивая интактным мышам через 5–6 дней (L1210) или через 16–20 дней (меланоме B16): асцит L1210 разводили в соотношении 1 : 60 физиологическим раствором, вводили внутривенно по 0,3 мл; 1 г опухоли меланоме B16 гомогенизировали в 10 мл физиологического раствора, вводили подкожно по 0,5 мл.

### Лечение исследуемых опухолей

Для лечения клетки опухоли прививали самкам мышей гибридов BDF1 (C<sub>57</sub>Bl/6 × DBA/2), так же как при поддержании опухоли. Для прививки использовали опухолевые клетки, прошедшие после восстановления из жидкого азота не менее двух пассажей на мышах. Лечение лимфоидной лейкемии L1210 начинали через 24 ч после прививки опухоли, меланомы B16 — через

48 ч после прививки опухоли [6]. В отработку моделей входили определение эффективных доз и схем лечения мышей с опухолью противоопухолевым препаратом циклофосфамидом (Cyclophosphamide), в модели лейкемии L1210 выбор циклофосфамида в качестве положительного контроля был определен результатами ранее опубликованной работы [7], в модели меланомы B16 — практическими наработками. В случае мышей с лимфоидной лейкемией L1210 циклофосфамид вводили внутримышечно двукратно через сутки и трое суток после прививки опухоли в дозе 50 мг/кг. Данная схема лечения позволяла увеличить среднюю продолжительность жизни на 31–43% по сравнению с группой животных отрицательного контроля (ОК). Продолжительность жизни животных после прививки опухоли в рамках этой модели составляла 2–3 недели.

В случае мышей с меланомой B16 циклофосфамид вводили внутримышечно трехкратно через 2-е суток, 5 суток и 9 суток после прививки опухоли в дозе 80 мг/кг. При данной схеме лечения происходило торможение роста опухоли на 62–100% внутри месячного периода наблюдения и увеличение средней продолжительности жизни на 10–23% по сравнению с группой животных ОК. Продолжительность жизни животных после прививки опухоли в рамках этой модели составляла 4–5 недель.

Производные 4-аминопиперидина испытывали в водорастворимой форме гидрохлоридов. При лечении мышей с лимфоидной лейкемией L1210 вещества вводили внутривенно ежедневно в течение 7 дней, первая инъекция — на следующий день после прививки опухоли. При лечении мышей с меланомой B16 вещества вводили внутривенно ежедневно в течение 10 дней, первая инъекция — через 48 ч после прививки опухоли. Рецептуры для введения готовили в условиях ламинарного шкафа на стерильном физиологическом растворе (аптечная форма).

### Статистическая обработка данных

Эффективность лечения оценивали относительно группы ОК (мыши с привитой опухолью, без лечения), по двум основным показателям: увеличение продолжительности жизни (УПЖ) и торможение роста опухоли (ТРО), а также связанным показателям Т/С [6]. Для определения основных показателей вычисляли средние арифметические по группам животных для таких исходных показателей, как объем опухоли на определенный момент времени после прививки опухоли и продолжительность жизни в пределах одного эксперимента для модели меланомы B16, а также продолжительность жизни в пределах одного эксперимента для модели лимфоидной лейкемии L1210. Для установления статистически достоверных различий между основными показателями в пределах одного эксперимента использовали подход с привлечением аппарата функций нескольких случайных величин [7]. Вычисляли среднеквадратические отклонения (СКО) по группам животных для таких исходных показателей, как объем опухоли на определенный момент времени после прививки опухоли и продолжительность жизни в пределах одного эксперимента для модели меланомы B16, а также продолжительность жизни в пределах одного эксперимента для модели лимфоидной лейкемии L1210. На основании выборочных средних, СКО исходных показателей, а также объемов выборок (число животных в группах) с использованием специального программного модуля, написанного в Mathematica 9 [7], производили

расчеты математических ожиданий (МО) и границ 95%-х доверительных интервалов (ДИ) для основных показателей ТРО и УПЖ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Оценка эффективности производных 4-аминопиперидина на модели лейкоза L1210

Для сравнительного тестирования противоопухолевой эффективности соединений N-(2-хлорбензил)-N-этил-1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-амин (№ 1); 4-((метил(1-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)амино)метил) бензонитрила (№ 2) и N-(2,6-дихлорбензил)-1-(1-(2-(этилтио)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)-N-метилметанамина (№ 3) (далее по тексту вещества обозначены цифрами) предварительными экспериментами были определены их максимальные переносимые дозы (МПД) при однократном внутривенном введении мышам BDF1 (C57Bl/6 × DBA/2). После однократного введения проводили клинические наблюдения за состоянием животных и ежедневное определение веса в течение 7 суток. На основании клинических наблюдений и динамики веса были установлены следующие МПД: 250 мг/кг — для № 1, 200 мг/кг — для № 2, 300 мг/кг — для № 3. После введения указанных доз у большинства животных наблюдали повышенное сердцебиение, учащенное дыхание, клонические и тонические судороги. В течение 10–15 мин после инъекции указанные признаки исчезли, первые 2–3 суток у половины животных наблюдали снижение веса в пределах 2–8%, к окончанию периода наблюдений все животные набирали вес.

С учетом полученных данных по МПД и на основании рекомендаций для первичных испытаний противоопухолевой активности на модели лейкоза L1210 [8] были выбраны следующие дозы для курсового введения: № 1 — 200 мг/кг, для № 2 — 150 мг/кг, для № 3 — 250 мг/кг. Вещества вводили внутривенно ежедневно в течение 7 дней, первую инъекцию — через 24 ч после прививки опухоли. В эксперименте участвовало 8 групп животных, по 6 животных в группе, в группе ОК — 8 особей. В группе ОК животные не получали никакого лечения. В группе положительного контроля (ПК) животных лечили циклофосфамидом (табл. 1).

В табл. 2 представлены результаты серии из двух экспериментов представленного формата. В качестве оценки воспроизводимости в серии в таблице приведены размахи показателей УПЖ, Т/С и средние этих показателей.

По данным табл. 2 испытанные дозы субстанций № 1, 2 и 3 продемонстрировали относительно высокую активность по показателю УПЖ только в случае комбинированной терапии с циклофосфамидом.

Вещества № 2 и 3 в комбинации с цитостатиком попадают в низшую категорию перспективности «+» (Т/С ≥ 175%) для модельных лейкозов животных [6].

В комбинации с циклофосфамидом субстанции № 1, 2 и 3 продемонстрировали потенцирующий эффект.

Для сопоставления основных показателей эффективности лечения лимфоидной лейкемии L1210 в табл. 3 представлены математические ожидания показателей УПЖ и их 95%-е доверительные интервалы.

По данным табл. 3 с учетом границ доверительных интервалов были достигнуты статистически значимые ( $p = 0,05$ ) различия величин показателей УПЖ для групп № 2 и 5; № 2 и 7 во II эксперименте.

Таблица 1. Первичные испытания противоопухолевой активности на модели лейкоза L1210

| № группы | Число животных в группе | Лечение              | Дозы, мг/кг | Число инъекций на курс |
|----------|-------------------------|----------------------|-------------|------------------------|
| 1        | 6                       | Без лечения (ОК)     | –           | –                      |
| 2        | 6                       | Циклофосфамид (ПК)   | 50          | 2                      |
| 3        | 6                       | № 1<br>Циклофосфамид | 200<br>50   | 7<br>2                 |
| 4        | 6                       | № 1                  | 200         | 7                      |
| 5        | 6                       | № 2<br>Циклофосфамид | 150<br>50   | 7<br>2                 |
| 6        | 6                       | № 2                  | 150         | 7                      |
| 7        | 6                       | № 3<br>Циклофосфамид | 250<br>50   | 7                      |
| 8        | 6                       | № 3                  | 250         | 7                      |

Примечание: ОК — отрицательный контроль; ПК — положительный контроль.

#### Оценка эффективности производных 4-аминопиперидина на модели меланомы В-16

На основании результатов первичных испытаний противоопухолевой активности на модели лейкоза L1210 были проведены эксперименты с разовыми дозами: для вещества № 1 — 200 мг/кг; № 2 — 150 мг/кг; № 3 — 250 мг/кг на модели меланомы В16. Вещества вводили внутривенно ежедневно в течение 10 дней, первую инъекцию — через 48 ч после прививки опухоли. В эксперименте участвовало 8 групп животных, по 6 животных в группе, в группе ОК — 8 особей. В группе ОК животные не получали никакого лечения. В группе ПК животных лечили циклофосфамидом (табл. 4).

В табл. 5 показаны результаты серии из двух экспериментов представленного формата. В качестве оценки воспроизводимости в серии в таблице приведены размахи показателей ТРО, УПЖ и средние показателей ТРО.

По данным табл. 5 испытанные дозы субстанций № 1, 2 и 3 продемонстрировали относительно высокую активность по показателю ТРО только в случае комбинированной терапии с циклофосфамидом.

Вещества № 1, 2 и 3 в комбинации с цитостатиком попадают либо в низшую категорию перспективности «+» (ТРО < 51–80%), либо в категорию «++» (ТРО < 81–90%)

для модельных солидных опухолей животных на 13-е, 21-е и 28-е сутки с момента прививки опухоли [6].

В комбинации с циклофосфамидом потенцирующий эффект по показателю ТРО продемонстрировали субстанции № 2 и 3 на 13-е сутки; субстанции № 1, 2 и 3 — на 21-е сутки; субстанция № 3 — на 33-е сутки; аддитивный эффект продемонстрировали субстанция № 1 на 33-е сутки; субстанция № 2 — на 28-е и 33-е сутки; субстанция № 3 — на 28-е сутки наблюдения.

Заметное увеличение средней продолжительности жизни было выявлено только в группах, получавших лечение циклофосфамидом и субстанцией № 2 в комбинации с циклофосфамидом.

Последнее обстоятельство наряду с сопоставимой с веществами № 1 и 3 эффективностью, продемонстрированной на модели меланомы В16 (см. табл. 4) и на модели лейкоза L1210 (см. табл. 2), позволило выделить вещество № 2 как наиболее перспективное среди остальных для дальнейшей отработки дозировок и схем лечения с применением этой субстанции.

Для сопоставления основных показателей эффективности лечения меланомы В16 представлены математические ожидания показателей ТРО и УПЖ и их 95%-е доверительные интервалы (табл. 6).

Таблица 2. Первичные испытания противоопухолевой активности трех субстанций на модели лейкоза L1210 при курсовом внутривенном введении

| № группы | Лечение          | УПЖ, % |    | Т/С |     |
|----------|------------------|--------|----|-----|-----|
|          |                  | I*     | II | I   | II  |
| 1        | Без лечения (ОК) | –      |    | –   |     |
| 2        | ЦФА** (ПК)       | 31     | 43 | 131 | 143 |
|          |                  | 37 *** |    | 137 |     |
| 3        | № 1 + ЦФА        | 60     | 71 | 160 | 171 |
|          |                  | 65,5   |    | 166 |     |
| 4        | № 1              | 10     | 17 | 110 | 117 |
|          |                  | 13,5   |    | 114 |     |
| 5        | № 2 + ЦФА        | 63     | 80 | 163 | 180 |
|          |                  | 71,5   |    | 172 |     |
| 6        | № 2              | 5      | 11 | 105 | 111 |
|          |                  | 8,0    |    | 108 |     |
| 7        | № 3 + ЦФА        | 72     | 82 | 172 | 182 |
|          |                  | 77,0   |    | 177 |     |
| 8        | № 3              | 0      | 5  | 100 | 105 |
|          |                  | 2,5    |    | 103 |     |

Примечание: \* — номер эксперимента; \*\* — циклофосфамид; \*\*\* — среднее значение.



Таблица 3. Математические ожидания (МО) показателей УПЖ и их 95%-е доверительные интервалы (ДИ)

| № группы | Лечение          | I*<br>МО УПЖ, %<br>[ДИ] % | II<br>МО УПЖ, %<br>[ДИ] % |
|----------|------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1        | Без лечения (ОК) | –                         | –                         |
| 2        | ЦФА** (ПК)       | 32<br>[6; 66]             | 43<br>[29; 60]            |
| 3        | № 1 + ЦФА        | 62<br>[23; 110]           | 71<br>[48; 98]            |
| 4        | № 1              | 11<br>[–17; 46]           | 17<br>[–4; 40]            |
| 5        | № 2 + ЦФА        | 64<br>[34; 104]           | 80<br>[62; 100]           |
| 6        | № 2              | 6<br>[–21; 40]            | 11<br>[–7; 30]            |
| 7        | № 3 + ЦФА        | 74<br>[37; 121]           | 82<br>[61; 106]           |
| 8        | № 3              | 5<br>[–25; 41]            | 11<br>[–16; 40]           |

Примечание: \* — номер эксперимента; \*\* — циклофосфамид.

По данным табл. 6 с учетом границ доверительных интервалов были достигнуты статистически значимые ( $p = 0,05$ ) различия величин показателей ТРО для групп № 2 и 5; № 2 и 7 на 13-е сутки и для групп № 2 и 5 на 21-е сутки во II эксперименте. В остальных случаях комбинированного лечения увеличение показателей ТРО отмечено преимущественно на уровне тенденций.

В совокупности на основании данных по статистически значимым увеличениям показателей ТРО и УПЖ в случаях комбинированного лечения по сравнению с монотерапией циклофосфамидом (см. табл. 3 и 6) вещество № 2 было выделено как наиболее перспективное среди остальных для дальнейших исследований.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ингибиторы Hsp70 принято классифицировать по механизму действия и по структурному принципу. Как правило, механизмы действия основаны на присоединении ингибиторов к нуклеотидсвязывающему домену и препятствовании функциональному взаимодействию с нуклеотидсвязывающим и субстратсвязывающим доменами Hsp70 [9–11], а также на ингибировании АТФ-азной активности Hsp70 в целом без уточнения механизмов [12–15], избирательной супрессии GRP78 [16–18], взаимодействию с EEVD-доменом Hsp70 [19], нарушении Hsp70/BAG3 взаимодействия [20–22] и др. В то же время ингибиторы разделяют на следующие основные

группы согласно их химической структуре: аналоги АТФ (Ver-155008) [9, 23], дигидропиримидины (MAL3-101, DMT3132, NSC 630668-R/1) [14, 15, 24], флавоноиды (эпигаллокатехин-3-галлат, кверцетин) [25, 26], имидазолы (Апоптозол, Az-TRP-O3) [27, 28], фенилметилсульфонамиды (Пифитрин-μ) [29, 30], родоцианины и их производные (YM-1, MKT-077, JG-98) [21, 31, 32], метиленовый синий [33] и еще несколько отдельных соединений.

Вещества, описанные в нашей работе, относятся к категории ингибиторов АТФ-азной активности Hsp70, но по своей химической природе образуют новое структурное направление низкомолекулярных неспецифичных ингибиторов семейства Hsp70. Данное исследование является логическим продолжением опубликованной ранее многоплановой работы [4], в которой был впервые проведен подбор *in silico* химических структур, обладающих сродством к сайту связывания АТФ белка Hsp70, предложены условия синтеза производных 4-аминопиперидина — потенциальных ингибиторов Hsp70, дана оценка константы комплексообразования веществ коллекции с белком Hsp70 методом поверхностного плазмонного резонанса и продемонстрировано ингибирование АТФ-азной активности Hsp70 с помощью адаптированного колориметрического теста. Там же были проведены скрининговые испытания оригинальной коллекции веществ на 16 линиях опухолевых клеток и двух линиях клеток фибробластов человека; для наиболее активных веществ величины  $LC_{50}$  находились в интервале 0,7–2,0 мкМ,

Таблица 4. Первичные испытания противоопухолевой активности на модели меланомы B16

| № группы | Число животных в группе | Лечение              | Дозы, мг/кг | Число инъекций на курс |
|----------|-------------------------|----------------------|-------------|------------------------|
| 1        | 8                       | Без лечения (ОК)     | –           | –                      |
| 2        | 6                       | Циклофосфамид (ПК)   | 80          | 3                      |
| 3        | 6                       | № 1<br>Циклофосфамид | 200<br>80   | 10<br>3                |
| 4        | 6                       | № 1                  | 200         | 10                     |
| 5        | 6                       | № 2<br>Циклофосфамид | 150<br>80   | 10<br>3                |
| 6        | 6                       | № 2                  | 150         | 10                     |
| 7        | 6                       | № 3<br>Циклофосфамид | 250<br>80   | 10<br>3                |
| 8        | 6                       | № 3                  | 250         | 10                     |



**Таблица 5.** Результаты двух экспериментов первичных испытаний противоопухолевой активности трех субстанций на модели меланомы В16 при курсовом внутривенном введении

| № группы | Лечение          | ТРО, %  |     |         |    |         |    |         |    | УПЖ, % |    |
|----------|------------------|---------|-----|---------|----|---------|----|---------|----|--------|----|
|          |                  | 13 сут. |     | 21 сут. |    | 28 сут. |    | 33 сут. |    |        |    |
|          |                  | I*      | II  | I       | II | I       | II | I       | II | I      | II |
| 1        | Без лечения (ОК) | –       |     | –       |    | –       |    | –       |    | –      |    |
| 2        | ЦФА* (ПК)        | 77      | 87  | 62      | 83 | 62      | 78 | 31      | 65 | 18     | 23 |
|          |                  | 82***   |     | 72,5    |    | 70      |    | 48      |    |        |    |
| 3        | № 1 + ЦФА        | 71      | 93  | 67      | 86 | 52      | 76 | 40      | 66 | –      |    |
|          |                  | 82      |     | 76,5    |    | 64      |    | 53      |    |        |    |
| 4        | № 1              | –       |     | –       |    | 2       | 11 | 5       | 12 | –      |    |
|          |                  | –       |     | –       |    | 8,5     |    | 8,5     |    |        |    |
| 5        | № 2 + ЦФА        | 89      | 100 | 75      | 98 | 69      | 82 | 46      | 55 | 24     | 30 |
|          |                  | 94,5    |     | 86,5    |    | 75,5    |    | 50,5    |    |        |    |
| 6        | № 2              | –       |     | –       |    | 17      | 22 | 8       | 17 | –      |    |
|          |                  | –       |     | –       |    | 19,5    |    | 12,5    |    |        |    |
| 7        | № 3 + ЦФА        | 82      | 100 | 67      | 94 | 56      | 86 | 47      | 89 | –      |    |
|          |                  | 91      |     | 80,5    |    | 71      |    | 68      |    |        |    |
| 8        | № 3              | 13      | 21  | –       |    | 15      | 28 | 12      | 18 | –      |    |
|          |                  | 17      |     | –       |    | 21,5    |    | 15      |    |        |    |

Примечание: \* — номер эксперимента; \*\* — циклофосфамид.

**Таблица 6.** Результаты двух экспериментов первичных испытаний противоопухолевой активности трех субстанций на модели меланомы В16 при курсовом внутривенном введении

| № группы | Лечение          | МО ТРО, %<br>[ДИ] % |                |               |               |               | МО УПЖ, %<br>[ДИ] % |
|----------|------------------|---------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------------|
|          |                  | 13 сут.             |                | 21 сут.       | 28 сут.       | 33 сут.       |                     |
| 1        | Без лечения (ОК) | –                   |                | –             | –             | –             | –                   |
| 2        | ЦФА** (ПК)       | I*                  | 82 [23; 99]    | 57 [–51; 115] | 59 [16; 83]   | 24 [–51; 70]  | 22 [–24; 86]        |
|          |                  | II                  | 85 [55; 95]    | 80 [47; 94]   | 76 [50; 91]   | 63 [29; 82]   | 29 [–23; 112]       |
| 3        | № 1 + ЦФА        | I                   | 78 [–41; 148]  | 62 [–14; 92]  | 49 [–12; 83]  | 35 [–46; 88]  | –                   |
|          |                  | II                  | 92 [75; 96]    | 84 [53; 99]   | 72 [38; 98]   | 64 [–23; 89]  | –                   |
| 4        | № 1              | I                   | –              | –             | –5 [–157; 96] | –3 [–122; 72] | –                   |
|          |                  | II                  | –              | –             | –3 [–97; 58]  | 5 [–82; 54]   | –                   |
| 5        | № 2 + ЦФА        | I                   | 92 [68; 95]    | 71 [6; 104]   | 67 [16; 102]  | 40 [–19; 77]  | 28 [–13; 89]        |
|          |                  | II                  | 99 [95; 104]   | 98 [94; 99]   | 79 [57; 95]   | 51 [–3; 88]   | 19 [–10; 115]       |
| 6        | № 2              | I                   | –              | –             | 11 [–108; 87] | 0 [–110; 68]  | –                   |
|          |                  | II                  | –              | –             | 9 [–75; 65]   | 10 [–77; 63]  | –                   |
| 7        | № 3 + ЦФА        | I                   | 86 [43; 96]    | 62 [–20;99]   | 55 [4; 84]    | 42 [–17; 77]  | –                   |
|          |                  | II                  | 99,7 [95; 104] | 93 [82;97]    | 84 [67; 96]   | 88 [78; 94]   | –                   |
| 8        | № 3              | I                   | 32 [–189; 95]  | –             | 9 [–113; 86]  | 4 [–98; 66]   | –                   |
|          |                  | II                  | 7 [–183; 83]   | –             | 16 [–72; 78]  | 11 [–66; 54]  | –                   |

Примечание: \* — номер эксперимента; \*\* — циклофосфамид.

а для одного из веществ ЛД<sub>50</sub> достигала 870 мг/кг на модели мышей в остром эксперименте при пероральном введении.

В данной работе была поставлена цель пойти дальше и оценить потенциал производных 4-аминопиперидина как ингибиторов Hsp70 на моделях животных-опухоленосителей. Что и было сделано на мышах с перевиваемыми опухолями лимфоидная лейкемия L1210 и меланома В16 (солидная).

## ВЫВОДЫ

В ходе предварительных испытаний, как ожидалось, высокие дозировки субстанций продемонстрировали обещающие эффекты лечения в комбинации с цитостатиком циклофосфамидом.

В ряде экспериментов для веществ № 2 и № 3 были достигнуты статистически значимые различия ( $p = 0,05$ )

величин основных показателей эффективности лечения для групп животных, получавших комбинированную терапию и монотерапию циклофосфамидом, а именно: по показателю УПЖ на модели лейкемии L1210 и по показателю ТРО на модели меланомы B16 на 13-е и 21-е сутки с момента прививки опухоли.

На основании совокупности данных по величинам противоопухолевого эффекта на моделях лейкемии L1210 и меланомы B16 из трех веществ было выбрано одно —

наиболее активное производное 4-аминопиперидина: 4-((метил(1-(2-(метилтио) пиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил)амино)метил) бензонитрил в форме гидрохлорида для дальнейшей отработки способов и схем введения.

Величины полученных эффектов подтверждают перспективность применения представленных низкомолекулярных ингибиторов белков теплового шока, в частности Hsp70, в составе комбинированной химиотерапии в онкологии.

## Литература

1. Kitano H. Cancer robustness: tumour tactics. *Nature*. 2003; 426: 125.
2. Taldone T, Kang Y, Patel H, Patel M, Patel P. Heat Shock Protein 70 Inhibitors. 2,5'-Thiodipyrimidines, 5-(Phenylthio)pyrimidines, 2-(Pyridin-3-ylthio)pyrimidines, and 3-(Phenylthio)pyridines as Reversible Binders to an Allosteric Site on Heat Shock Protein 70. *J Med Chem*. 2014; 57: 1208–24.
3. Kang Y, Taldone T, Patel H, Patel P. Heat Shock Protein 70 Inhibitors. 2,5'-Thiodipyrimidine and 5-(Phenylthio)pyrimidine Acrylamides as Irreversible Binders to an Allosteric Site on Heat Shock Protein 70. *J Med Chem*. 2014; 57: 1188–207.
4. Zeng Y, Cao R, Zhang T, Li S, Zhong W. Design and synthesis of piperidine derivatives as novel human heat shock protein 70 inhibitors for the treatment of drug-resistant tumors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015; 97: 19–31.
5. Алдобаев В. Н., Президент М. А., Заварзин И. В. Синтез N,N-диалкил-1-(2-алкилтиопиримидин-4-ил)пиперидин-4-аминов — потенциальных ингибиторов белков теплового шока. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2018; 11: 1–4.
6. Миронов А. Н., редакторы. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, часть первая. М.: ФГБУ «НЦЭМСР» Минздравсоцразвития России, 2012; с. 640–69.
7. Алдобаев В. Н., Масликов А. А., Еременко Л. А., Мазанова А. А. Расчет критических характеристик распределений общепринятых показателей противоопухолевой терапии ТРО и УПЖ и оценка их значимости на основе моделирования функций плотности распределения. *Токсикологический вестник*. 2017; 3 (144): 2–7.
8. Софьина З. П., редактор. Первичный отбор противоопухолевых препаратов: методические рекомендации. М.: МЗ СССР, 1980; с. 11–23.
9. Wen W, Liu W, Shao Y, Chen L. VER-155008, a small molecule inhibitor of HSP70 with potent anti-cancer activity on lung cancer cell lines. *Exp Biol Med*. 2014; 239 (5): 638–45.
10. Yu B, Yang H, Zhang X, Li H. Visualizing and quantifying the effect of the inhibition of HSP70 on breast cancer cells based on laser scanning microscopy. *Technol Cancer Res Treat*. 2018; 17: 1–7.
11. Tian Y, Xu H, Farooq AA, Nie B, Chen X, et al. Maslinic acid induces autophagy by down-regulating HSPA8 in pancreatic cancer cells. *Phytother Res*. 2018; 23 (7): 1320–31.
12. Howe MK, Bodoor K, Carlson DA, et al. Identification of an allosteric small-molecule inhibitor selective for the inducible form of heat shock protein 70. *Chem Biol*. 2014; 21 (12): 1648–59.
13. Wisén S, Bertelsen EB, Thompson AD, et al. Binding of a small molecule at a protein–protein interface regulates the chaperone activity of hsp70–hsp40. *ACS Chem Biol*. 2010; 5 (6): 611–22.
14. Adam C, Baeurle A, Brodsky JL, et al. The HSP70 modulator MAL3-101 inhibits Merkel cell carcinoma. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e92041.
15. Wright CM, Chovatiya RJ, Jameson NE, et al. Pyrimidinone-peptoid hybrid molecules with distinct effects on molecular chaperone function and cell proliferation. *Bioorg Med Chem*. 2008; 16 (6): 3291–301.
16. Hwang JH, Kim JY, Cha MR, et al. Etoposide-resistant HT-29 human colon carcinoma cells during glucose deprivation are sensitive to piericidin A, a GRP78 down-regulator. *J Cell Physiol*. 2008; 215 (1): 243–50.
17. Park HR, Ryoo IJ, Choo SJ, et al. Glucose-deprived HT-29 human colon carcinoma cells are sensitive to verrucosidin as a GRP78 down-regulator. *Toxicology*. 2007; 229 (3): 253–61.
18. Tran PL, Kim SA, Choi HS, Yoon JH, Ahn SG. Epigallocatechin-3-gallate suppresses the expression of HSP70 and HSP90 and exhibits anti-tumor activity in vitro and in vivo. *BMC Cancer*. 2010; 10 (1): 276.
19. Ramya T, Surolia N, Surolia A. 15-Deoxyspergualin inhibits eukaryotic protein synthesis through eIF2α phosphorylation. *Biochem J*. 2007; 401 (2): 411–20.
20. Koren J, Miyata Y, Kiray J, O'Leary JC, Nguyen L, et al. Rhodacyanine derivative selectively targets cancer cells and overcomes tamoxifen resistance. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e35566.
21. Colvin TA, Gabai VL, Gong J, et al. Hsp70-Bag3 interactions regulate cancer-related signaling networks. *Cancer Res*. 2014; 74 (17): 4731–40.
22. Li X, Colvin T, Rauch JN, et al. Validation of the Hsp70-Bag3 protein-protein interaction as a potential therapeutic target in cancer. *Mol Cancer Ther*. 2015; 14 (3): 642–8.
23. Tang X, Tan L, Shi K, et al. Gold nanorods together with HSP inhibitor-VER-155008 micelles for colon cancer mild-temperature photothermal therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2018; 8 (4): 587–601.
24. Fewell SW, Smith CM, Lyon MA, et al. Small molecule modulators of endogenous and co-chaperone-stimulated Hsp70 ATPase activity. *J Biol Chem*. 2004; 279 (49): 51131–40.
25. Ermakova SP, Kang BS, Choi BY, et al. (–) Epigallocatechin gallate overcomes resistance to etoposide-induced cell death by targeting the molecular chaperone glucose-regulated protein 78. *Cancer Res*. 2006; 66 (18): 9260–69.
26. Z-p Y, L-j C, L-y F, Tang M-h, G-l Y, et al. Liposomal quercetin efficiently suppresses growth of solid tumors in murine models. *Clin Cancer Res*. 2006; 12 (10): 3193–99.
27. Ko S-K, Kim J, Na DC, et al. A small molecule inhibitor of ATPase activity of HSP70 induces apoptosis and has antitumor activities. *Chem Biol*. 2015; 22 (3): 391–403.
28. Park S-H, Baek K-H, Shin I. Subcellular Hsp70 inhibitors promote cancer cell death via different mechanisms. *Cell Chem Biol*. 2018; 25 (10): 1242–54.
29. Leu J-J, Pimkina J, Pandey P, Murphy ME, George DL. HSP70 inhibition by the small-molecule 2-phenylethynylsulfonamide impairs protein clearance pathways in tumor cells. *Mol Cancer Res*. 2011; 9 (7): 936–47.
30. Zhou Y, Ma J, Zhang J, He L, Gong J, Long C. Pifithrin-μ is efficacious against non-small cell lung cancer via inhibition of heat shock protein 70. *Oncol Rep*. 2017; 37 (1): 313–22.
31. Wadhwa R, Sugihara T, Yoshida A, et al. Selective toxicity of MKT-077 to cancer cells is mediated by its binding to the hsp70 family protein mot-2 and reactivation of p53 function. *Cancer Res*. 2000; 60 (24): 6818–21.
32. Yaglom JA, Wang Y, Li A, et al. Cancer cell responses to Hsp70 inhibitor JG-98: Comparison with Hsp90 inhibitors and finding synergistic drug combinations. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 3010.
33. Wang AM, Morishima Y, Clapp KM, et al. Inhibition of hsp70 by methylene blue affects signaling protein function and ubiquitination and modulates polyglutamine protein degradation. *J Biol Chem*. 2010; 285 (21): 15714–23.

## References

1. Kitano H. Cancer robustness: tumour tactics. *Nature*. 2003; 426: 125.
2. Taldone T, Kang Y, Patel H, Patel M, Patel P. Heat Shock Protein 70 Inhibitors. 2,5'-Thiodipyrimidines, 5-(Phenylthio)pyrimidines, 2-(Pyridin-3-ylthio)pyrimidines, and 3-(Phenylthio)pyridines as Reversible Binders to an Allosteric Site on Heat Shock Protein 70. *J Med Chem*. 2014; 57: 1208–24.
3. Kang Y, Taldone T, Patel H, Patel P. Heat Shock Protein 70 Inhibitors. 2,5'-Thiodipyrimidine and 5-(Phenylthio)pyrimidine Acrylamides as Irreversible Binders to an Allosteric Site on Heat Shock Protein 70. *J Med Chem*. 2014; 57: 1188–207.
4. Zeng Y, Cao R, Zhang T, Li S, Zhong W. Design and synthesis of piperidine derivatives as novel human heat shock protein 70 inhibitors for the treatment of drug-resistant tumors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015; 97: 19–31.
5. Aldobaev VN, Prezent MA, Zavarzin IV. Sintez N,N-dialkil-1-(2-alkiltiopirimidin-4-il)piperidin-4-aminov — potencial'nyh ingibitorov belkov teplovogo shoka. *Izvestija Akademii nauk. Serija himicheskaja*. 2018; 11: 1–4. Russian.
6. Mironov AN, redaktery. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv, chast' pervaja. M.: FGBU «NCJemSP» Minzdravsocrazvitiya Rossii, 2012; s. 640–69. Russian.
7. Aldobaev VN, Maslikov AA, Eremenko LA, Mazanova AA. Raschet kriticheskikh harakteristik raspredelenij obshheprinjatyh pokazatelej protivopuholevoj terapii TRO i UPZh i ocenka ih znachimosti na osnove modelirovaniya funkcij plotnosti raspredelenija. *Toksikologicheskij vestnik*. 2017; 3 (144): 2–7. Russian.
8. Sofina ZP, redaktor. Pervichnyj otbor protivopuholevyh preparatov: metodicheskie rekomendacii. M.: MZ SSSR, 1980; s. 11–23. Russian.
9. Wen W, Liu W, Shao Y, Chen L. VER-155008, a small molecule inhibitor of HSP70 with potent anti-cancer activity on lung cancer cell lines. *Exp Biol Med*. 2014; 239 (5): 638–45.
10. Yu B, Yang H, Zhang X, Li H. Visualizing and quantifying the effect of the inhibition of HSP70 on breast cancer cells based on laser scanning microscopy. *Technol Cancer Res Treat*. 2018; 17: 1–7.
11. Tian Y, Xu H, Farooq AA, Nie B, Chen X, et al. Maslinic acid induces autophagy by down-regulating HSPA8 in pancreatic cancer cells. *Phytother Res*. 2018; 23 (7): 1320–31.
12. Howe MK, Bodoor K, Carlson DA, et al. Identification of an allosteric small-molecule inhibitor selective for the inducible form of heat shock protein 70. *Chem Biol*. 2014; 21 (12): 1648–59.
13. Wisén S, Bertelsen EB, Thompson AD, et al. Binding of a small molecule at a protein–protein interface regulates the chaperone activity of hsp70–hsp40. *ACS Chem Biol*. 2010; 5 (6): 611–22.
14. Adam C, Baeurle A, Brodsky JL, et al. The HSP70 modulator MAL3-101 inhibits Merkel cell carcinoma. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e92041.
15. Wright CM, Chovatiya RJ, Jameson NE, et al. Pyrimidinone-peptoid hybrid molecules with distinct effects on molecular chaperone function and cell proliferation. *Bioorg Med Chem*. 2008; 16 (6): 3291–301.
16. Hwang JH, Kim JY, Cha MR, et al. Etoposide-resistant HT-29 human colon carcinoma cells during glucose deprivation are sensitive to ptericidin A, a GRP78 down-regulator. *J Cell Physiol*. 2008; 215 (1): 243–50.
17. Park HR, Ryoo IJ, Choo SJ, et al. Glucose-deprived HT-29 human colon carcinoma cells are sensitive to verrucosidin as a GRP78 down-regulator. *Toxicology*. 2007; 229 (3): 253–61.
18. Tran PL, Kim SA, Choi HS, Yoon JH, Ahn SG. Epigallocatechin-3-gallate suppresses the expression of HSP70 and HSP90 and exhibits anti-tumor activity in vitro and in vivo. *BMC Cancer*. 2010; 10 (1): 276.
19. Ramya T, Surolia N, Surolia A. 15-Deoxyspergualin inhibits eukaryotic protein synthesis through eIF2 $\alpha$  phosphorylation. *Biochem J*. 2007; 401 (2): 411–20.
20. Koren J, Miyata Y, Kiray J, O'Leary JC, Nguyen L, et al. Rhodacyanine derivative selectively targets cancer cells and overcomes tamoxifen resistance. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e35566.
21. Colvin TA, Gabai VL, Gong J, et al. Hsp70-Bag3 interactions regulate cancer-related signaling networks. *Cancer Res*. 2014; 74 (17): 4731–40.
22. Li X, Colvin T, Rauch JN, et al. Validation of the Hsp70-Bag3 protein-protein interaction as a potential therapeutic target in cancer. *Mol Cancer Ther*. 2015; 14 (3): 642–8.
23. Tang X, Tan L, Shi K, et al. Gold nanorods together with HSP inhibitor-VER-155008 micelles for colon cancer mild-temperature photothermal therapy. *Acta Pharm Sin. B*. 2018; 8 (4): 587–601.
24. Fewell SW, Smith CM, Lyon MA, et al. Small molecule modulators of endogenous and co-chaperone-stimulated Hsp70 ATPase activity. *J Biol Chem*. 2004; 279 (49): 51131–40.
25. Ermakova SP, Kang BS, Choi BY, et al. (–) — Epigallocatechin gallate overcomes resistance to etoposide-induced cell death by targeting the molecular chaperone glucose-regulated protein 78. *Cancer Res*. 2006; 66 (18): 9260–69.
26. Z-p Y, L-j C, L-y F, Tang M-h, G-l Y, et al. Liposomal quercetin efficiently suppresses growth of solid tumors in murine models. *Clin Cancer Res*. 2006; 12 (10): 3193–99.
27. Ko S-K, Kim J, Na DC, et al. A small molecule inhibitor of ATPase activity of HSP70 induces apoptosis and has antitumor activities. *Chem Biol*. 2015; 22 (3): 391–403.
28. Park S-H, Baek K-H, Shin I. Subcellular Hsp70 inhibitors promote cancer cell death via different mechanisms. *Cell Chem Biol*. 2018; 25 (10): 1242–54.
29. Leu J-J, Pimkina J, Pandey P, Murphy ME, George DL. HSP70 inhibition by the small-molecule 2-phenylethynylsulfonamide impairs protein clearance pathways in tumor cells. *Mol Cancer Res*. 2011; 9 (7): 936–47.
30. Zhou Y, Ma J, Zhang J, He L, Gong J, Long C. Pifithrin- $\mu$  is efficacious against non-small cell lung cancer via inhibition of heat shock protein 70. *Oncol Rep*. 2017; 37 (1): 313–22.
31. Wadhwa R, Sugihara T, Yoshida A, et al. Selective toxicity of MKT-077 to cancer cells is mediated by its binding to the hsp70 family protein mot-2 and reactivation of p53 function. *Cancer Res*. 2000; 60 (24): 6818–21.
32. Yaglom JA, Wang Y, Li A, et al. Cancer cell responses to Hsp70 inhibitor JG-98: Comparison with Hsp90 inhibitors and finding synergistic drug combinations. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 3010.
33. Wang AM, Morishima Y, Clapp KM, et al. Inhibition of hsp70 by methylene blue affects signaling protein function and ubiquitination and modulates polyglutamine protein degradation. *J Biol Chem*. 2010; 285 (21): 15714–23.

## ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ ПО ВЕТРО-ХОЛОДОВОМУ ИНДЕКСУ НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

Р. С. Рахманов<sup>1</sup>✉, Е. С. Богомолова<sup>1</sup>, Д. А. Нарутдинов<sup>2</sup>, Т. В. Бадеева<sup>1</sup><sup>1</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия<sup>2</sup> Медико-санитарная часть войсковой части 73633, Красноярск, Россия

Ветер влияет на функциональное состояние, здоровье человека. При холодном ветре активность смягчает риск гипотермии, но не дискомфорт, возникает угроза охлаждения организма и обморожений. Целью работы было оценить риск здоровью человека, возникающий при проживании в различных климатических зонах региона России по ветро-холодovому индексу. Расчет проводили по среднемесячным значениям суточной температуры и скорости ветра, минимальной температуры и максимального ветра в субарктическом и континентальном климате в периодах определения климатических норм: 1961–1990 гг. (второй период) и 1991–2020 гг. (третий период). В третьем периоде установлено достоверное снижение силы ветра в субарктическом (8 месяцев) и умеренном континентальном (9 месяцев) климате. Среднемесячные температуры увеличивались в апреле на 3,5 °C ( $p = 0,006$ ), апрель–июне на 4,05 °C ( $p = 0,001$ ) и 3,9 °C ( $p = 0,001$ ). Максимальный ветер в субарктическом климате не изменился, в умеренном снизился в течение 9 месяцев; минимальная температура возросла в течение 4 и 1 месяца. По средним значениям температуры и ветра в субарктическом поясе 6 месяцев (против 7) возникали дискомфортные ощущения, в том числе 1 месяц как «чрезвычайно холодно»; уменьшился риск холодового воздействия за счет «очень холодно»; в умеренном поясе риск дискомфортных ощущений был зарегистрирован 4 месяца (против 6). При максимальном ветре и минимальной температуре жесткость погоды в субарктическом климате в каждом периоде сохранялась 8 месяцев в году («дискомфорт, прохлада» — 2, «холодно, переохлаждение поверхности кожи» — 1, «чрезвычайно холодно, обнаженные части тела могут переохлаждаться за 10 мин» — 5); в умеренном 5 месяцев («дискомфорт, прохлада» — 2, «очень холодно, переохлаждение поверхности кожи» — 3).

**Ключевые слова:** ветро-холодовой индекс, субарктический климат, континентальный климат, Красноярский край, риск здоровью

**Вклад авторов:** Р. С. Рахманов — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Е. С. Богомолова — сбор данных литературы, редактирование статьи; Д. А. Нарутдинов — сбор и систематизирование материала; Т. В. Бадеева — обработка материала, участие в интерпретации результатов, подготовке текста статьи. Все соавторы согласовали и утвердили окончательный вариант статьи.

✉ Для корреспонденции: Рифайль Сальвович Рахманов  
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603005; raf53@mail.ru

**Статья получена:** 23.12.2020 **Статья принята к печати:** 19.01.2021 **Опубликована онлайн:** 01.02.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.002

## ASSESSMENT OF HEALTH RISK BY WIND CHILL FACTOR IN THE KRASNOYARSK KRAI

Rakhmanov RS<sup>1</sup>✉, Bogomolova ES<sup>1</sup>, Narutdinov DA<sup>2</sup>, Badeeva TV<sup>1</sup><sup>1</sup> Department of Hygiene Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia<sup>2</sup> Medical unit of military unit 73633, Krasnoyarsk, Russia

Wind affects functional state and health of human beings. Physical activity mitigates the risk of hypothermia, but not the discomfort felt in cold winds. Moreover, there appears a risk of body cooling and frostbite. This study aimed to assess the risk to health of a human being associated with the wind chill factor index in the various climatic zones of a Russian region. The calculation relied on the mean monthly daily temperature and wind speed values, minimum temperature and maximum wind values registered in the subarctic and continental climate zones during the two climatological normals determination observation periods, 1961–1990 (second period) and 1991–2020 (third period). In the third period, a significant decrease in wind strength was registered in the subarctic (8 months) and temperate continental (9 months) climates. The mean monthly temperatures increased in April by 3.5 °C ( $p = 0.006$ ), April–June by 4.05 °C ( $p = 0.001$ ) and 3.9 °C ( $p = 0.001$ ). The maximum wind in the subarctic climate did not change, in the temperate continental zone it decreased within 9 months; the minimum temperature increased in 4 and 1 months. In the subarctic zone, the mean temperature and wind values made the ambient conditions uncomfortable for 6 months (versus 7), with one characterized as "extremely cold"; the cold exposure risk decreased during the "very cold" period; in the temperate climate zone, the potentially uncomfortable conditions period lasted for 4 months (versus 6). With wind at the maximum and temperature at the minimum, in the subarctic climate, the weather remained severe for 8 months a year in each of the determination periods ("uncomfortable, chilly" — 2 months, "cold, skin surface hypothermia" — 1 month, "extremely cold, possible hypothermia of the exposed parts of the body in 10 minutes" — 5 months); in the temperate continental climate zone, it was severe for 5 months of each year ("uncomfortable, chilly" — 2 months, "cold, skin surface hypothermia" — 3 months).

**Keywords:** wind chill factor; subarctic, continental climate; Krasnoyarsk Krai, health risk

**Author contribution:** Rakhmanov RS — study conceptualization and design, report authoring, editing; Bogomolova ES — literature data collection, report editing; Narutdinov DA — material collection and systematization; Badeeva TV — material processing, participation in the processing of the results, report text preparation. All co-authors agreed and approved the final version of the report.

✉ Correspondence should be addressed: Rofail S. Rakhmanov  
ploschad Minina i Pozharskogo, 10/1, Nizhny Novgorod, 603005; raf53@mail.ru

**Received:** 23.12.2020 **Accepted:** 19.01.2021 **Published online:** 01.02.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.002

При нахождении на открытой территории человек подвергается непосредственному воздействию погодных условий, которое сказывается, прежде всего, на его тепловом состоянии. Наше теплоощущение зависит от комплексного влияния погодных факторов окружающей среды: температуры, скорости движения воздуха, его влажности, давления, электрического состояния

атмосферы, радиационной температуры и др. Температура окружающей среды под влиянием ветра не изменяется, но ветер отводит тепло от тела человека. Холодный ветер меняет восприятие внешней температуры: чем быстрее тепло отводится от тела, тем больше ощущается холод [1, 2].

Ветер может оказывать как саногенное, так и негативное влияние на все стороны жизнедеятельности

и здоровье человека. Обеспечиваемый им режим в значительной степени определяет степень нашего комфорта при нахождении на открытой территории; он перераспределяет влагу на Земле, выравнивает температуру, очищает воздух. Сильный ветер оказывает давление на поверхностные ткани организма, вызывает утомление, головные боли, беспокойство, бессонницу, препятствует правильному дыханию, способствует одышке, оказывает угнетающее действие на психику человека. Такой ветер способствует пылеобразованию, переноса пыли на значительные расстояния. Поднятые в воздух капельки воды с поверхности морей и озер способствуют распространению инфекционных заболеваний [3]. Ветер следует принимать во внимание как решающий фактор в передаче различных заболеваний, а не только тех, которые передаются по воздуху, поскольку он может модулировать динамику различных переносчиков и патогенов [4–7].

Прямое или косвенное влияние погода с участием ветра оказывает на функциональное состояние человека, формирует уровень здоровья населения, обуславливает региональные особенности формирования чувствительных к климатическим факторам заболеваний [8–11]. В ряду многочисленных биоклиматических показателей выделяют индексы «холодового стресса» как факторы, ограничивающие пребывание человека на открытом воздухе в зимний период [12, 13]. По некоторым данным, для оценки влияния холода предпочтительно использовать ветро-холодовой индекс (ВХИ) Сайпла [14, 15]. Определение ВХИ позволяет установить возможные риски для здоровья, связанные с низкой температурой и холодным ветром [16–19].

Цель работы — оценить риск здоровью человека, возникающий при проживании в различных климатических зонах региона Красноярского края, по ветро-холодовому индексу.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно по данным многолетнего наблюдения провели оценку риска воздействия холодных сред на человека в условиях субарктического и умеренного континентального климата Красноярского края по ветро-холодовому индексу (ВХИ) Сайпла [20]. Оценку риска холодового стресса проводили по критериям: от  $-10$  до  $-24$  °C — дискомфорт, прохлада; от  $-25$  до  $-34$  °C — очень холодно, переохлаждение поверхности кожи; от  $-35$  до  $-59$  °C — чрезвычайно холодно, обнаженные части тела человека могут переохладиться за 10 мин и от  $-60$  °C и холоднее — экстремально холодно, обнаженные части тела человека могут переохладиться за 2 мин [21].

**Таблица 1.** Характеристика скорости ветра в условиях субарктического климата, м/с

| Наблю-<br>дение                      | Скорость ветра по месяцам года, М ± m |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|--------------------------------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                                      | 1                                     | 2          | 3          | 4          | 5          | 6          | 7          | 8          | 9          | 10         | 11         | 12         |
| Среднемесячная суточная скорость     |                                       |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
| 1                                    | 5,2 ± 0,4                             | 5,6 ± 0,5  | 5,8 ± 0,3  | 5,7 ± 0,3  | 5,0 ± 0,3  | 5,0 ± 0,2  | 4,4 ± 0,2  | 4,3 ± 0,2  | 4,5 ± 0,4  | 5,1 ± 0,3  | 5,5 ± 0,4  | 6,1 ± 0,2  |
| 2                                    | 5,0 ± 0,3                             | 4,6 ± 0,4  | 4,8 ± 0,4  | 4,8 ± 0,2  | 4,2 ± 0,1  | 4,2 ± 0,1  | 3,6 ± 0,05 | 3,6 ± 0,1  | 3,6 ± 0,2  | 4,3 ± 0,3  | 4,4 ± 0,3  | 5,4 ± 0,2  |
| p                                    | 0,68                                  | 0,09       | 0,71       | 0,018      | 0,14       | 0,001      | 0,001      | 0,015      | 0,02       | 0,048      | 0,041      | 0,05       |
| Среднемесячная максимальная скорость |                                       |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
| 1                                    | 15,5 ± 0,6                            | 13,9 ± 0,7 | 14,3 ± 1,0 | 14,5 ± 0,6 | 12,3 ± 0,9 | 12,8 ± 0,6 | 12,1 ± 0,5 | 10,5 ± 0,4 | 13,5 ± 1,1 | 14,3 ± 0,9 | 14,2 ± 0,8 | 16,2 ± 0,7 |
| 2                                    | 16,3 ± 0,8                            | 14,1 ± 0,7 | 16,9 ± 1,0 | 14,0 ± 0,9 | 12,8 ± 0,5 | 12,9 ± 0,9 | 10,9 ± 1,0 | 11,2 ± 0,9 | 12,2 ± 1,4 | 13,6 ± 1,0 | 14,4 ± 0,9 | 15,4 ± 0,6 |
| p                                    | 0,41                                  | 0,83       | 0,14       | 0,14       | 0,64       | 0,92       | 0,278      | 0,252      | 0,469      | 0,61       | 0,86       | 0,4        |

Всемирная метеорологическая организация (1962 г.) приняла единый 30-летний период для оценки климатических норм: первый — 1931–1960; второй — 1961–1990 и третий — 1991–2020 гг. Мы провели исследование по данным двух последних периодов определения климатических норм: 1961–1990 гг. (второй период) и 1991–2020 гг. (третий период) [22, 23]. Для этого оценили среднемесячные суточные показатели температуры на открытой территории и скорости ветра за последние десятилетия каждого периода, соответственно за 1981–1990 гг. и в третьем периоде за 2010–2019 гг. Оценивали также среднемесячные показатели минимальной температуры и максимальной скорости ветра. Метеорологические сведения были получены из Среднесибирского управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, расположенного в г. Норильск (Таймырский филиал) и в г. Красноярск (Опытное поле). Силу ветра оценивали по шкале Бофорта в баллах [24].

Статистическую обработку проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0 (StatSoft; США) с определением средних величин и ошибок средних ( $M \pm m$ ), применяли параметрический  $t$ -критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке среднемесячных скоростей ветра в условиях субарктического климата обратили внимание на то, что во втором периоде (1961–1990 гг.) установления климатических норм в течение 7 месяцев в году (май–октябрь и январь) его сила была оценена в 3 балла (от слабого до умеренного): от  $4,3 \pm 0,2$  до  $5,1 \pm 0,2$  м/с (табл. 1). В остальные 5 месяцев она была равна 4 баллам (умеренный): от  $5,5 \pm 0,4$  до  $6,1 \pm 0,2$  м/с. В третьем периоде (1991–2020 гг.) силу ветра 11 месяцев в году, за исключением декабря, оценивали в 3 балла: от  $3,6 \pm 0,1$  до  $5,4 \pm 0,2$  м/с. Причем достоверное снижение скорости движения воздуха было отмечено в течение 8 месяцев в году (кроме зимних месяцев). Среднемесячные максимальные значения скорости ветра не изменились. Так, наименьшие ее значения зафиксированы в августе ( $10,5 \pm 0,4$  и  $11,2 \pm 0,9$  м/с;  $p = 0,252$ ), наибольшие — в декабре ( $16,2 \pm 0,7$  и  $15,4 \pm 0,6$  м/с;  $p = 0,4$ ) и январе ( $15,5 \pm 0,6$  и  $16,3 \pm 0,8$  м/с;  $p = 0,41$ ). В июле и сентябре они были на 1,2–1,3 м/с меньше, но без достоверных различий с показателями предыдущего периода, соответственно:  $10,9 \pm 1,0$  против  $12,1 \pm 0,5$  м/с ( $p = 0,278$ ) и  $12,2 \pm 1,4$  м/с против  $13,5 \pm 1,1$  м/с ( $p = 0,469$ ).



Таблица 2. Характеристика скорости ветра в условиях умеренного континентального климата, м/с

| Наблю-<br>дение                      | Скорость ветра по месяцам года, М ± m |            |           |           |            |            |            |            |           |            |            |            |
|--------------------------------------|---------------------------------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|
|                                      | 1                                     | 2          | 3         | 4         | 5          | 6          | 7          | 8          | 9         | 10         | 11         | 12         |
| Среднемесячная суточная скорость     |                                       |            |           |           |            |            |            |            |           |            |            |            |
| 2                                    | 2,4 ± 0,1                             | 2,3 ± 0,2  | 2,8 ± 0,3 | 2,9 ± 0,2 | 2,7 ± 0,2  | 2,2 ± 0,2  | 1,7 ± 0,07 | 1,7 ± 0,05 | 1,9 ± 0,1 | 2,6 ± 0,2  | 3,0 ± 0,2  | 2,7 ± 0,2  |
| 3                                    | 1,8 ± 0,2                             | 1,9 ± 0,08 | 2,1 ± 0,1 | 2,3 ± 0,1 | 2,1 ± 0,07 | 1,6 ± 0,07 | 1,4 ± 0,05 | 1,5 ± 0,09 | 1,7 ± 0,1 | 2,0 ± 0,16 | 2,0 ± 0,13 | 1,9 ± 0,05 |
| p                                    | 0,04                                  | 0,045      | 0,017     | 0,014     | 0,003      | 0,009      | 0,04       | 0,038      | 0,87      | 0,029      | 0,001      | 0,001      |
| Среднемесячная максимальная скорость |                                       |            |           |           |            |            |            |            |           |            |            |            |
| 2                                    | 9,8 ± 0,4                             | 8,6 ± 0,3  | 8,4 ± 0,4 | 8,3 ± 0,4 | 8,1 ± 0,4  | 6,8 ± 0,4  | 6,1 ± 0,3  | 5,4 ± 0,3  | 7,0 ± 0,4 | 8,1 ± 0,3  | 10,1 ± 0,1 | 10,0 ± 0,4 |
| 3                                    | 7,3 ± 0,6                             | 7,3 ± 0,2  | 6,5 ± 0,2 | 6,7 ± 0,3 | 6,9 ± 0,7  | 5,1 ± 0,4  | 4,8 ± 0,2  | 5,3 ± 0,5  | 6,0 ± 0,4 | 6,9 ± 0,4  | 7,0 ± 0,3  | 7,9 ± 0,2  |
| p                                    | 0,002                                 | 0,002      | 0,001     | 0,008     | 0,15       | 0,007      | 0,002      | 0,226      | 0,1       | 0,01       | 0,001      | 0,001      |

В умеренном континентальном климате во втором периоде во все месяцы года среднюю скорость ветра оценивали в 2 балла (слабый ветер): от  $1,7 \pm 0,07$  м/с до  $3,0 \pm 0,2$  м/с (табл. 2). В третьем периоде в июне и июле ее оценивали как очень слабую (1 балл): от  $1,4 \pm 0,05$  до  $1,5 \pm 0,09$  м/с. За исключением одного месяца (сентябрь), произошло достоверное снижение силы ветра. В третьем периоде было отмечено достоверное снижение максимальной скорости ветра в течение 9 месяцев, за исключением мая, августа и сентября. Это снижение достигало от 1,0 м/с в феврале и июне ( $p = 0,002$ ) до 3,1 м/с в ноябре ( $p = 0,001$ ) и 2,5 м/с в январе ( $p = 0,002$ ).

Среднемесячная суточная температура воздуха в субарктическом климате во втором периоде наблюдения в летние месяцы года составляла от  $11,4 \pm 1,9$  до  $19,9 \pm 1,2$  °C, в зимние — от  $-20,5 \pm 1,7$  до  $-23,8 \pm 2,2$  °C (табл. 3). В третьем периоде наблюдения она достоверно увеличилась по сравнению с предыдущим наблюдением в апреле на  $3,5$  °C ( $-7,3 \pm 0,9$  против  $-10,8 \pm 1,6$  °C;  $p = 0,006$ ). В июне температура увеличилась на  $3,9$  °C, но это значение достоверно от предыдущего не отличалось ( $15,3 \pm 1,0$  против  $11,4 \pm 1,9$  °C;  $p = 0,062$ ). Кроме того, было отмечено увеличение среднемесячной минимальной температуры в течение четырех месяцев в марте–июне: от  $-20,4 \pm 2,0$  до  $-26,2 \pm 1,2$  ( $p = 0,014$ ) и от  $6,5 \pm 0,6$  до  $3,3 \pm 0,8$  °C ( $p = 0,007$ ).

В умеренном континентальном климате в третьем периоде наблюдения в апреле и июне также было отмечено увеличение среднемесячной суточной температуры воздуха, соответственно на  $4,05$  °C ( $4,7 \pm 0,5$  против  $0,65 \pm 0,7$  °C;  $p = 0,001$ ) и на  $3,9$  °C ( $18,2 \pm 0,5$  против  $14,3 \pm 0,5$  °C;  $p = 0,001$ ) (табл. 4). Достоверное повышение среднемесячной минимальной температуры было зафиксировано только в апреле ( $-0,3 \pm 0,4$  против  $-3,5 \pm 0,8$  °C;  $p = 0,002$ ).

По средним показателям ВХИ в условиях субарктического климата во втором периоде наблюдения

в течение 5 месяцев в году, в третьем периоде — в течение 6 месяцев дискомфортные метеопощущения не возникали (рис. 1). Во втором периоде 2 месяца в году (октябрь и апрель) условия оценивали как «дискомфортные погодные условия», 4 месяца (ноябрь, декабрь и февраль–март) — как «очень холодно», а в январе — как «чрезвычайно холодно». В третьем периоде длительность дискомфортной погоды изменялась: на 1 месяц сократился период дискомфортных ощущений (октябрь), на 1 месяц (март) сократился период, оцениваемый как «очень холодно», ощущения стали дискомфортными; период «чрезвычайно холодно» не изменился.

В умеренном климате во втором периоде наблюдения 6 месяцев в году (октябрь–март) возникали дискомфортные ощущения, в третьем периоде — только 4 месяца (декабрь–февраль) (рис. 2).

Максимальный ветер и минимальная температура создавали менее комфортные условия: показатели ВХИ увеличивались и возникали более негативные метеопощущения (табл. 5). При этом в субарктическом поясе в каждом периоде наблюдения в течение 8 месяцев в году жесткость погоды не менялась. В октябре и мае ВХИ оценивали как «дискомфорт, прохлада», в апреле — «очень холодно, переохлаждение поверхности кожи», в ноябре–марте — «чрезвычайно холодно, обнаженные части тела могут переохладиться за 10 мин».

В умеренном климате во втором периоде 6 месяцев в году метеопощущения были негативными; из них 3 месяца оценивались как «дискомфорт, прохлада» и 3 — как «очень холодно, переохлаждение поверхности кожи». Дискомфортные ощущения могли возникать и в октябре. В третьем периоде установления климатических норм жесткость погоды уменьшилась до 5 месяцев в году: 2 месяца — «дискомфорт, прохлада» и 3 месяца — «очень холодно, переохлаждение поверхности кожи». Следует отметить, что в январе ВХИ практически достигал значения «чрезвычайно холодно, обнаженные части тела человека могут переохладиться за 10 мин».

Таблица 3. Характеристика температуры окружающей среды в условиях субарктического климата, °C

| Наблю-<br>дение                        | Температура окружающей среды по месяцам года, М ± m |             |             |             |            |            |            |            |           |             |             |             |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-------------|-------------|-------------|
|                                        | 1                                                   | 2           | 3           | 4           | 5          | 6          | 7          | 8          | 9         | 10          | 11          | 12          |
| Среднемесячная суточная температура    |                                                     |             |             |             |            |            |            |            |           |             |             |             |
| 2                                      | -23,8 ± 2,2                                         | -21,8 ± 1,7 | -16,3 ± 1,0 | -10,8 ± 1,6 | 0,2 ± 0,3  | 11,4 ± 1,9 | 19,9 ± 1,2 | 15,6 ± 0,6 | 7,6 ± 0,8 | -4,6 ± 0,6  | -18,0 ± 2,1 | -20,5 ± 1,7 |
| 3                                      | -23,3 ± 1,5                                         | -21,5 ± 1,7 | -16,5 ± 1,7 | -7,3 ± 0,9  | 1,6 ± 1,0  | 15,3 ± 1,0 | 19,9 ± 0,9 | 15,2 ± 0,8 | 8,2 ± 0,9 | -3,6 ± 0,9  | -17,8 ± 1,2 | -18,0 ± 1,4 |
| p                                      | 0,83                                                | 0,905       | 0,119       | 0,006       | 0,31       | 0,062      | 0,962      | 0,707      | 0,649     | 0,464       | 0,926       | 0,29        |
| Среднемесячная минимальная температура |                                                     |             |             |             |            |            |            |            |           |             |             |             |
| 2                                      | -30,2 ± 2,1                                         | -29,0 ± 1,2 | -26,2 ± 1,2 | -19,2 ± 1,5 | -7,8 ± 0,5 | 3,3 ± 0,8  | 10,3 ± 0,7 | 7,8 ± 0,7  | 1,0 ± 0,5 | -11,5 ± 1,2 | -24,9 ± 1,7 | -27,8 ± 1,4 |
| 3                                      | -30,5 ± 1,6                                         | -30,5 ± 1,7 | -20,4 ± 2,0 | -13,5 ± 0,9 | -5,4 ± 0,8 | 6,5 ± 0,6  | 11,2 ± 0,6 | 7,8 ± 0,6  | 2,2 ± 0,6 | -8,9 ± 1,2  | -24,8 ± 1,1 | -25,3 ± 1,5 |
| p                                      | 0,92                                                | 0,86        | 0,014       | 0,005       | 0,024      | 0,007      | 0,36       | 0,98       | 0,366     | 0,146       | 0,92        | 0,24        |

Таблица 4. Характеристика температуры окружающей среды в условиях умеренного континентального климата, °C

| Наблю-<br>дение                        | Температура воздуха по месяцам года, М ± m |             |            |            |           |            |            |            |           |            |             |             |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|-------------|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|-----------|------------|-------------|-------------|
|                                        | 1                                          | 2           | 3          | 4          | 5         | 6          | 7          | 8          | 9         | 10         | 11          | 12          |
| Среднемесячная суточная температура    |                                            |             |            |            |           |            |            |            |           |            |             |             |
| 2                                      | -15,3 ± 0,9                                | -15,3 ± 1,7 | -5,6 ± 1,3 | 0,65 ± 0,7 | 9,8 ± 0,7 | 14,3 ± 0,5 | 18,1 ± 0,5 | 15,7 ± 0,3 | 9,2 ± 0,3 | 1,7 ± 0,8  | -7,7 ± 1,3  | -13,7 ± 1,4 |
| 3                                      | -17,3 ± 1,6                                | -13,9 ± 1,4 | -3,9 ± 0,9 | 4,7 ± 0,5  | 9,4 ± 0,5 | 18,2 ± 0,5 | 18,8 ± 0,3 | 16,5 ± 0,3 | 9,4 ± 0,5 | 2,4 ± 0,9  | -7,5 ± 0,9  | -12,6 ± 2,0 |
| p                                      | 0,354                                      | 0,536       | 0,261      | 0,001      | 0,629     | 0,001      | 0,241      | 0,113      | 0,869     | 0,592      | 0,92        | 0,676       |
| Среднемесячная минимальная температура |                                            |             |            |            |           |            |            |            |           |            |             |             |
| 2                                      | -19,3 ± 1,0                                | -18,2 ± 1,3 | -9,8 ± 1,2 | -3,5 ± 0,8 | 4,4 ± 0,5 | 9,4 ± 0,3  | 12,7 ± 0,3 | 10,7 ± 0,3 | 4,6 ± 0,3 | -2,3 ± 0,7 | -10,6 ± 0,7 | -16,2 ± 1,2 |
| 3                                      | -20,9 ± 1,5                                | -20,8 ± 1,3 | -8,8 ± 0,8 | -0,3 ± 0,4 | 4,0 ± 0,4 | 11,7 ± 0,3 | 13,6 ± 0,3 | 11,5 ± 0,3 | 4,7 ± 0,5 | -1,1 ± 0,9 | -13,5 ± 1,2 | -16,0 ± 0,2 |
| p                                      | 0,39                                       | 0,85        | 0,39       | 0,002      | 0,51      | 0,39       | 0,055      | 0,054      | 0,65      | 0,297      | 0,79        | 0,933       |

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Скорость ветра учитывают при определении режима работ в холодный период года на открытой местности и в неотапливаемых помещениях, поскольку возможность должной защиты человека от охлаждения с использованием средств индивидуальной защиты, например в суровых климатических условиях (пояса «особый», IV, III), ограничены главным образом по причине малой эффективности утепления стоп и кистей, а также в связи с охлаждением лица и органов дыхания [18, 25, 26]. Определение ВХИ проводят для сохранения здоровья туристов и спортсменов, занимающихся зимними видами спорта, особенно в северных широтах России. При этом отмечается, что тип активности может смягчить риск гипотермии, но не дискомфорт, вызванный воздействием холодного ветра, что потенциально угрожает людям охлаждением организма и обморожением [27, 28]. ВХИ используют для оценки комфортности погодноклиматических условий конкретного региона проживания [29], высокие скорости ветра делают небезопасными прогулки на открытой местности без использования специальной зимней одежды [30]. Жесткость зимы имеет тесную корреляцию с силой ветра [30, 31].

ВХИ соответствует температуре воздуха на открытой территории, которая при скорости ветра 4,2 км/ч вызывает такой же охлаждающий эффект, как фактические условия окружающей среды [21]. Он характеризует степень охлаждения ветром — эквивалентную температуру воздуха, равную температуре воздуха, которая оказывает охлаждающий эффект при отсутствии ветра в тени без учета испарения. Точнее, это не температура, а индекс,

который помогает связать охлаждающее действие ветра с температурой воздуха в спокойных условиях. Ветер не заставляет открытый объект становиться холоднее, чем окружающий воздух. Более высокая его скорость приведет только к охлаждению до температуры окружающей среды в более короткое время [32]. Скорость охлаждения вычисляют с учетом средневзвешенной температуры кожи, равной 33 °C. При полном безветрии и относительной влажности 100% тепловые ощущения человека зависят только от температуры окружающего воздуха. При одной и той же температуре, но при усилении ветра и уменьшении влажности, потери тепла возрастают, и человек чувствует себя так, как если бы происходило понижение температуры воздуха. Обратный эффект имеет место при ослаблении ветра и увеличении влажности [33].

В динамике наблюдения нами было отмечено снижение силы ветра в условиях как субарктического, так и умеренного континентального климатов. Эти данные подтверждают результаты других авторов, отмечавших ослабление зональной компоненты скорости ветра [11]. Авторы указали также на возрастание летних температур. В нашем наблюдении тоже отмечен достоверный рост температур в обеих климатических зонах, но только в апреле (субарктический пояс), апреле и июне (умеренный пояс). Снижение силы ветра и повышение температуры воздуха привели к снижению риска холодного влияния на организм как по длительности периодов, так и по степени их выраженности. В последнее десятилетие периода определения климатических норм (1990–2020 гг.) риск холодного воздействия уменьшился, что, вероятно, отражается и на состоянии здоровья населения в каждой климатической зоне края.

ВХИ, ед. (средние Т)

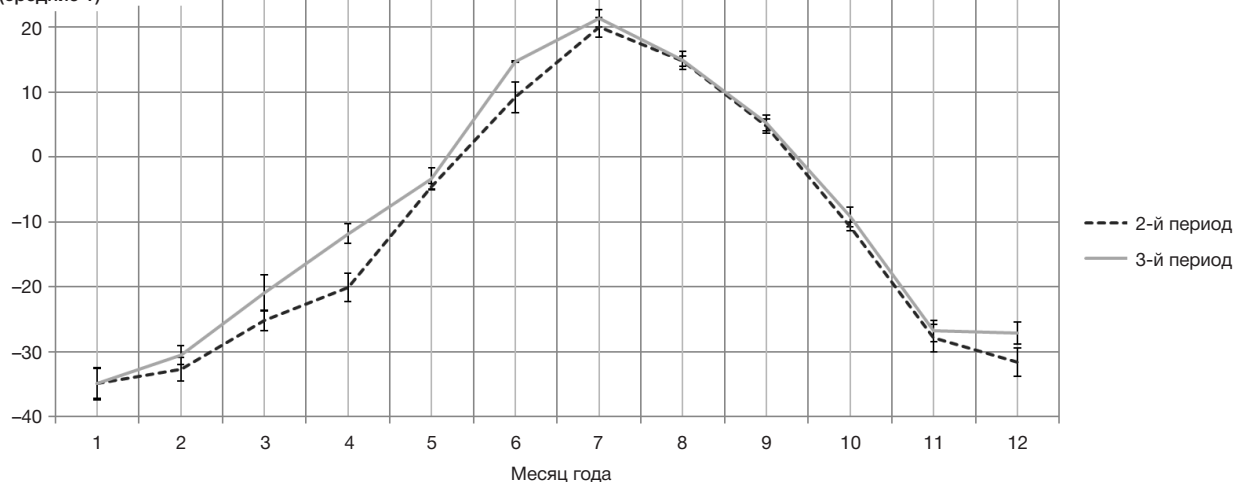


Рис. 1. Характеристика ветро-холодового индекса по среднемесячным суточным показателям температуры окружающей среды и скорости ветра в условиях субарктического климата, М ± m, ед

ВХИ, ед. (средние Т)

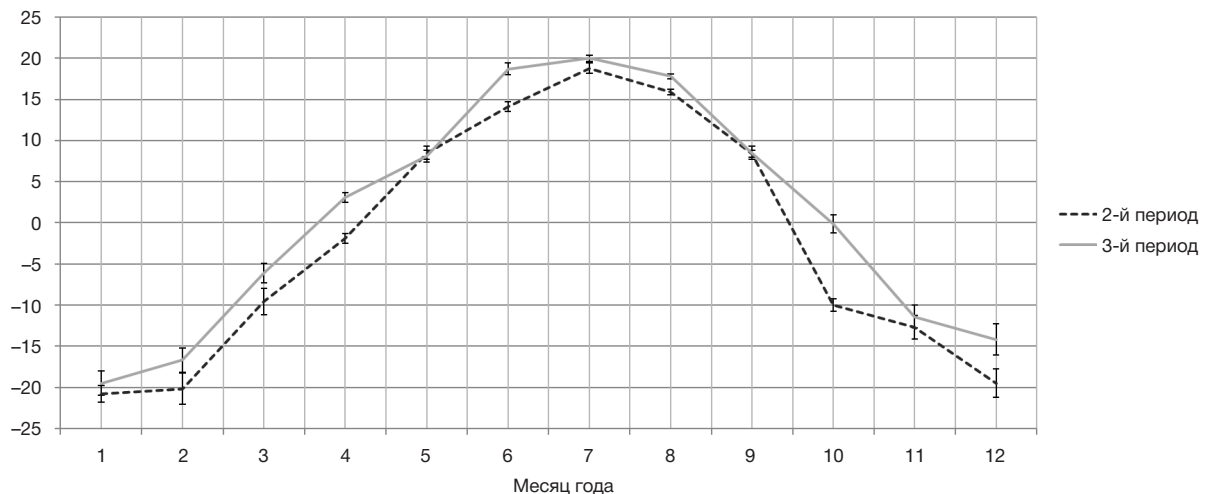


Рис. 2. Характеристика ВХИ по среднемесячным суточным показателям температуры окружающей среды и скорости ветра в условиях умеренного континентального климата,  $M \pm m$ , ед

Таблица 5. Характеристика ВХИ при сочетании минимальной температуры и максимальной силы ветра в условиях различных климатических зон, °C

| № п/п | Объект наблюдения                | Месяц года, $M \pm m$ |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------|----------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|       |                                  | 1                     | 2               | 3               | 4               | 5               | 10              | 11              | 12              |
| 1     | Субарктический климат            |                       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|       | 2-й период                       | $-50,1 \pm 2,8$       | $-37,9 \pm 9,9$ | $-44,0 \pm 1,2$ | $-33,9 \pm 2,0$ | $-18,2 \pm 0,6$ | $-20,9 \pm 3,3$ | $-42,1 \pm 2,4$ | $-42,7 \pm 1,9$ |
|       | 3-й период                       | $-50,8 \pm 2,2$       | $-48,1 \pm 2,2$ | $-36,9 \pm 2,6$ | $-26,4 \pm 1,2$ | $-15,2 \pm 1,0$ | $-20,1 \pm 1,5$ | $-41,9 \pm 1,3$ | $-43,2 \pm 2,1$ |
|       | $p$                              | 0,845                 | 0,321           | 0,002           | 0,004           | 0,02            | 0,829           | 0,38            | 0,195           |
| 2     | Умеренный континентальный климат |                       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|       | 2-й период                       | $-32,5 \pm 1,4$       | $-30,3 \pm 1,8$ | $-19,2 \pm 1,5$ | $-11,0 \pm 1,0$ | $-0,7 \pm 0,6$  | $-9,3 \pm 0,9$  | $-21,2 \pm 1,7$ | $-28,5 \pm 1,6$ |
|       | 3-й период                       | $33,9 \pm 2,0$        | $-29,0 \pm 1,8$ | $-16,6 \pm 1,2$ | $-6,1 \pm 0,5$  | $-0,6 \pm 0,6$  | $-7,2 \pm 1,0$  | $-20,1 \pm 1,2$ | $-27,1 \pm 2,7$ |
|       | $p$                              | 0,577                 | 0,621           | 0,152           | 0,001           | 0,953           | 0,142           | 0,61            | 0,66            |

Оценка влияния погодных-климатических условий по показателям температуры и силы ветра показала значимость этих показателей при определении риска здоровью не только в субарктической зоне, но и в умеренном климате, что подтверждают результаты других авторов [8, 9, 16–18, 33]. Определение ВХИ в мае–сентябре в нашем исследовании не установило наличие риска здоровью, а в других исследованиях (например, при высокой температуре воздуха) отмечено, что сила ветра оказывает позитивное влияние на самочувствие человека, создавая ощущение комфорта [29, 30]. В отличие от исследований других авторов, нами оценен ВХИ при сочетании крайних значений этих метеофакторов: минимальной температуры и максимального ветра, что дает основание для установления большей длительности сезонов негативного влияния условий окружающей среды на человека.

Кроме того, в нашем исследовании выбор показателя ВХИ был обусловлен его приоритетностью при оценке безопасности обеспечения работ на открытой местности.

## Выводы

Определение ВХИ позволяет выявить риск здоровью. Вместе с тем, при низких температурах метеощущения усугубляются действием как сильного ветра, так и высокой влажности, что обуславливает проведение расширенного исследования по оценке риска в холодной среде обитания. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении экологии обитания населения, но показывают, что эти изменения могут иметь последствия, которые предстоит изучать. Данную методологию можно использовать для оценки риска здоровью населения в других климатических регионах страны.

## Литература

- de Freitas CR, Grigorieva EA. A comprehensive catalogue and classification of human thermal climate indice. Int J Biometeorol. 2015; 59: 109–20. DOI: 10.1007/s00484-014-0819-3.
- de Freitas CR, Grigorieva EA. A comparison and appraisal of a comprehensive range of human thermal climate indices. Int J Biometeorol. 2017; 61: 487–512. DOI 10.1007/s00484-016-1228-6.
- Говорушко С. М. Влияние погодных-климатических условий на биосферный процесс. Геофизические процессы и биосфера. 2012; 11 (11): 5–24.
- Дубровская С. В. Метеочувствительность и здоровье. М.: РИПОЛ Классик, 2011; 180 с.
- Ohashi Y, Katsuta T, Tani H, Miyashita R. Human cold stress of strong local-wind “Hijikawa-arashi” in Japan, based on the UTCI index and thermo-physiological responses. J Biometeorol. 2018; 62 (7): 1241–50. DOI: 10.1007/s00484-018-1529-z. Epub 2018 Mar 30.
- Chiu CH, Vagi SJ, Wolkin AF, Martin JP, Noe RS. Evaluation of the National Weather Service Extreme Cold Warning Experiment in North Dakota. Weather, Climate, and Society (Print), 07 Jan 2014, 6: 22–31. DOI: 10.1175/wcas-d-13-00023.1.

7. Ellwanger JH, Chies JAB. Wind: a neglected factor in the spread of infectious diseases. *The Lancet. Planetary Health*. 2018; 2 (11): e475. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(18\)30238-9](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30238-9).
8. Григорьева Е. А. Климатические условия Дальнего Востока как фактор развития болезней органов дыхания. Региональные проблемы. 2017; 20 (4): 79–85.
9. Григорьева Е. А. Климатическая дискомфортность Дальнего Востока России и заболеваемость населения. Региональные проблемы. 2018; 21 (2): 105–12. DOI: 10.31433/1605-220X-2018-21-2-105-112.
10. Григорьева Е. А., Христофорова Н. К. Биоклимат Дальнего Востока России и здоровье населения. *Экология человека*. 2019; 5: 4–10. DOI: 10.33396 / 1728-0869-2019-5-4-10.
11. Переведенцев Ю. П., Шанталинский К. М. Мониторинг изменений температуры воздуха и скорости ветра в атмосфере Северного полушария за последние десятилетия. Глобальные и региональные изменения климата. *Российский журнал прикладной экологии*. 2015; 2: 3–8.
12. Шипко Ю. В. Специализированный климатический показатель оценки безопасности работ на открытом воздухе в жестких холодных условиях. *Гелиогеофизические исследования*. 2014; 9: 161–5.
13. Шипко Ю. В., Шувакин Е. В., Иванов А. В. Обобщенный биоклиматический показатель безопасности работ на открытом воздухе в суровых погодных условиях. *Вестник КВГУ. Серия: география. Геоэкология*. 2015; 3: 33–39.
14. Ревич Б. А., Шапошников Д. А. Особенности воздействия волн холода и жары на смертность в городах с резко-континентальным климатом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 2: 84–90. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-84-90.
15. Ревич Б. А., Шапошников Д. А., Анисимов О. А., Белолуцкая М. А. Влияние температурных волн на здоровье населения в городах Северо-Западного региона России. *Проблемы прогнозирования*. 2019; 3: 127–34.
16. Wenz J. What is wind chill, and how does it affect the human body? *Smithsonian Magazine*. January 30, 2019. Available from: <https://www.smithsonianmag.com/science-nature/what-wind-chill-and-how-does-it-affect-human-body-180971376>.
17. Ivankov A. Explainer: what is wind chill? What are its effects? Posted on January 31, 2019. Available from: <https://www.profolus.com/topics/explainer-what-is-wind-chill-what-are-its-effects>.
18. Holmér I. Evaluation of cold workplaces: an overview of standards for assessment of cold stress. *Ind Health*. 2009; 47 (3): 228–34. DOI: 10.2486/indhealth.47.228.
19. Шипко Ю. В., Шувакин Е. В., Шуваев М. А. Регрессионные модели оценки безопасности работ персонала на открытой территории в жестких погодных условиях. *Воздушно-космические силы. Теория и практика*. 2017; 1: 131–40.
20. Siple PA, Passel CF. Measurements of dry atmospheric cooling in sub-freezing temperatures. *Proceedings of the American Philosophical Society*. 1945; 89: 177–19.
21. ГОСТ Р ИСО 15743-2012. Практические аспекты менеджмента риска. Менеджмент и оценка риска для холодных сред. Доступно по ссылке: <http://docs.cntd.ru/document/1200096448>.
22. Груза Г. В., Ранькова Э. Я. Динамические климатические нормы температуры воздуха. *Метеорология и гидрология*. 2012; 12: 5–18.
23. Груза Г. В. Наблюдаемые и ожидаемые изменения климата России: температура воздуха. М.: ИГКЭ Росгидромета и РАН, 2012; 193 с.
24. Monmonier M. Defining the Wind: The beaufort scale, and how a 19<sup>th</sup> century admiral turned science into poetry. Published online: 29 Feb 2008. Pages 474–475. Available from: [https://doi.org/10.1111/j.0033-0124.2005.493\\_1.x](https://doi.org/10.1111/j.0033-0124.2005.493_1.x).
25. Режимы труда и отдыха работающих в холодное время на открытой территории или в неотапливаемых помещениях. МР 2.2.7.2129-06.
26. Мострюков С. И., Червякова И. В. Обзор современных отечественных и зарубежных методов оценки ветрового охлаждения человека. *Навигация и гидрография*. 2014; 38: 83–90.
27. Roshan G, Mirkatouli G, Shakoob A, Mohammad-Nejad V. Studying Wind Chill Index as a Climatic Index Effective on the Health of Athletes and Tourists Interested in Winter Sports. *Asian J Sports Med*. 2010; 1 (2): 108–16. DOI: 10.5812/asjms.34861.
28. Morris DM, Pilcher JJ, Powell RB. Task-dependent cold stress during expeditions in Antarctic environments. *Int J Circumpolar Health*. 2017; 76 (1): 1379306. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/22423982.2017.1379306>.
29. Аминёва А. А., Ильбулова Г. Р., Ягафарова Г. А., Кукина Г. Ш. Оценка комфортности погодно-климатических условий Республики Башкортостан по ветро-холодовому индексу. *Доклады Башкирского университета*. 2017; 2 (3): 391–6.
30. Синицын И. С., Георгица И. М., Иванова Т. Г. Биоклиматическая характеристика территории в медико-географических целях. *Ярославский педагогический вестник*. 2013; 3 (4): 279–283.
31. Кузякина М. В., Гуря Д. А. Оценка комфортности биоклиматических условий Краснодарского края с применением ГИС-технологий. *Юг России: экология, развитие*. 2020; 15 (3): 66–76. Available from: <https://doi.org/10.18470/1992-1098-2020-3-66-76>.
32. Report on Wind Chill Temperature and extreme heat indices: Evaluation and improvement projects. U.S. Department of Commerce. National Oceanic and Atmospheric Administration, Office of the Federal Coordinator for Meteorological Services and Supporting Research, FCM-R19-2003. Washington D.C; 2003. 75 p.
33. Чернова Е. В. Анализ биоклиматических условий города Ишима по ветро-холодовому индексу Сайпла-Пассела. *Материалы международной научно-практической конференции «Козыбаевские чтения — 2015: Перспективы развития науки и образования»*. 2016: 218–221. Доступно по ссылке: <http://repository.nkzu.kz/id/eprint/6391>.

## References

1. de Freitas CR, Grigorieva EA. A comprehensive catalogue and classification of human thermal climate indice. *Int J Biometeorol*. 2015; 59: 109–20. DOI: 10.1007/s00484-014-0819-3.
2. de Freitas CR, Grigorieva EA. A comparison and appraisal of a comprehensive range of human thermal climate indices. *Int J Biometeorol*. 2017; 61: 487–512. DOI 10.1007/s00484-016-1228-6.
3. Govorushko SM. Vlijanie pogodno-klimaticheskikh uslovij na biosfernyj process. *Geofizicheskie processy i biosfera*. 2012; 11 (11): 5–24. Russian.
4. Dubrovskaya SV. Meteochuvstvitel'nost' i zdorov'e. M.: RIPOK Klassik, 2011; 180 s. Russian.
5. Ohashi Y, Katsuta T, Tani H, Miyashita R. Human cold stress of strong local-wind "Hijikawa-arashi" in Japan, based on the UTCI index and thermo-physiological responses. *J Biometeorol*. 2018; 62 (7): 1241–50. DOI: 10.1007/s00484-018-1529-z. Epub 2018 Mar 30.
6. Chiu CH, Vagi SJ, Wolkin AF, Martin JP, Noe RS. Evaluation of the National Weather Service Extreme Cold Warning Experiment in North Dakota. *Weather, Climate, and Society* (Print), 07 Jan 2014, 6: 22–31. DOI: 10.1175/wcas-d-13-00023.1.
7. Ellwanger JH, Chies JAB. Wind: a neglected factor in the spread of infectious diseases. *The Lancet. Planetary Health*. 2018; 2 (11): e475. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(18\)30238-9](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30238-9).
8. Grigoreva EA. Klimaticheskie uslovija Dal'nego Vostoka kak faktor razvitiya boleznej organov dyhanija. *Regional'nye problemy*. 2017; 20 (4): 79–85. Russian.
9. Grigoreva EA. Klimaticheskaja diskomfortnost' Dal'nego Vostoka Rossii i zabolevaemost' naselenija. *Regional'nye problemy*. 2018; 21 (2): 105–12. DOI: 10.31433/1605-220H-2018-21-2-105-112. Russian.

10. Grigoreva EA, Khristoforova NK. Bioclimate of the Russian Far East and public health. *Ekologiya cheloveka. Jekologiya cheloveka*. 2019; 5: 4–10. DOI: 10.33396 / 1728-0869-2019-5-4-10. Russian.
11. Perevedentsev YuP, Shantalinskiy KM. Monitoring of changes in air temperature and wind speed in the atmosphere of the northern hemisphere over the past decades. *Global and regional climate changes. Rossijskij zhurnal prikladnoj jekologii*. 2015; 2: 3–8. Russian.
12. Shipko YuV. Specializirovannyj klimaticheskij pokazatel' ocenki bezopasnosti rabot na otkrytom vozduhe v zhestkih holodnyh uslovijah. *Geliogeofizicheskie issledovaniya*. 2014; 9: 161–5. Russian.
13. Shipko YuV, Shuvakin EV, Ivanov AV. Obobshhennyj bioklimaticheskij pokazatel' bezopasnosti rabot na otkrytom vozduhe v surovyyh pogodnyh uslovijah. *Vestnik KVGU. Seriya: geografija. Geojekologiya*. 2015; 3: 33–39. Russian.
14. Revich BA, Shaposhnikov DA. Osobennosti vozdejstviya voln holoda i zhary na smertnost' v gorodah s rezko-kontinental'nym klimatom. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2017; 2: 84–90. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-84-90. Russian.
15. Revich BA, Shaposhnikov DA, Anisimov OA, Beloluckaya MA. Vlijanie temperaturnyh voln na zdorov'e naseleniya v gorodah Severo-Zapadnogo regiona Rossii. *Problemy prognozirovaniya*. 2019; 3: 127–34. Russian.
16. Wenz J. What is wind chill, and how does it affect the human body? *Smithsonian Magazine*. January 30, 2019. Available from: <https://www.smithsonianmag.com/science-nature/what-wind-chill-and-how-does-it-affect-human-body-180971376>.
17. Ivankov A. Explainer: what is wind chill? What are its effects? Posted on January 31, 2019. Available from: <https://www.profolus.com/topics/explainer-what-is-wind-chill-what-are-its-effects>.
18. Holmér I. Evaluation of cold workplaces: an overview of standards for assessment of cold stress. *Ind Health*. 2009; 47 (3): 228–34. DOI: 10.2486/indhealth.47.228.
19. Shipko YuV, Shuvakin EV, Shuvaev MA. Regressionnye modeli ocenkebezopasnosti rabot personala na otkrytoj territorii v zhestkih pogodnyh uslovijah. *Vozdushno-kosmicheskie sily. Teorija i praktika*. 2017; 1: 131–40. Russian.
20. Siple PA, Passel CF. Measurements of dry atmospheric cooling in sub-freezing temperatures. *Proceedings of the American Philosophical Society*. 1945; 89: 177–19.
21. GOST R ISO 15743-2012. Prakticheskie aspekty menedzhmenta riska. *Menedzhment i ocenka riska dlja holodnyh sred*. Dostupno po ssylke: <http://docs.cntd.ru/document/1200096448>. Russian.
22. Gruza GV, Rankova YeYa. Dinamicheskie klimaticheskie normy temperatury vozduha. *Meteorologija i gidrologija*. 2012; 12: 5–18. Russian.
23. Gruza GV. Nabljudayemye i ozhidaemye izmeneniya klimata Rossii: temperatura vozduha. M.: IKGJe Rosgidrometa i RAN, 2012; 193 s. Russian.
24. Monmonier M. Defining the Wind: The beaufort scale, and how a 19<sup>th</sup> century admiral turned science into poetry. Published online: 29 Feb 2008. Pages 474–475. Available from: [https://doi.org/10.1111/j.0033-0124.2005.493\\_1.x](https://doi.org/10.1111/j.0033-0124.2005.493_1.x).
25. Rezhimy truda i otdyha rabotajushhih v holodnoe vremja na otkrytoj territorii ili v neotaplivaemyh pomeshhenijah. *MR 2.2.7.2129-06*. Russian.
26. Mastryukov SI, Chervyakova IV. Obzor sovremennyh otechestvennyh i zarubezhnyh metodov ocenki vetrovogo ohlazhdeniya cheloveka. *Navigacija i gidrografija*. 2014; 38: 83–90. Russian.
27. Roshan G, Mirkatouli G, Shakoar A, Mohammad-Nejad V. Studying Wind Chill Index as a Climatic Index Effective on the Health of Athletes and Tourists Interested in Winter Sports. *Asian J Sports Med*. 2010; 1 (2): 108–16. DOI: 10.5812/asjsm.34861.
28. Morris DM, Pilcher JJ, Powell RB. Task-dependent cold stress during expeditions in Antarctic environments. *Int J Circumpolar Health*. 2017; 76 (1): 1379306. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/22423982.2017.1379306>.
29. Amineva AA, Ilbulova GR, Yagafarova GA, Kuzhina GSh. Ocenka komfortnosti pogodno-klimaticheskikh uslovij Respubliki Bashkortostan po vetro-holodovomu indeksu. *Doklady Bashkirskogo universiteta*. 2017; 2 (3): 391–6. Russian.
30. Sinicyn IS, Georgica IM, Ivanova TG. Bioklimaticheskaja harakteristika territorii v mediko-geograficheskikh celjah. *Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik*. 2013; 3 (4): 279–283. Russian.
31. Kuzyakina MV, Gura DA. Ocenka komfortnosti bioklimaticheskikh uslovij Krasnodarskogo kraja s primeneniem GIS-tehnologij. *Jug Rossii: jekologiya, razvitie*. 2020; 15 (3): 66–76. Available from: <https://doi.org/10.18470/1992-1098-2020-3-66-76>. Russian.
32. Report on Wind Chill Temperature and extreme heat indices: Evaluation and improvement projects. U.S. Department of Commerce. National Oceanic and Atmospheric Administration, Office of the Federal Coordinator for Meteorological Services and Supporting Research, FCM-R19-2003. Washington D.C; 2003. 75 p.
33. Chernova EV. Analiz bioklimaticheskikh uslovij goroda Ishima po vetro-holodovomu indeksu Sajpla-Passela. *Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Kozybaevskie chteniya — 2015: Perspektivy razvitiya nauki i obrazovaniya»*. 2016: 218–221. Available from: <http://repository.nkzu.kz/id/eprint/6391>. Russian.



## АКТУАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ИЗМЕНЕНИЙ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛАНДШАФТА ОРГАНИЗМА, ВЫЗВАННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

И. А. Заняткин , А. Г. Титова, А. В. Баёв

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Диагностика и лечение заболеваний, вызванных воздействием поллютантов на эпигеном человека, затруднены пластичностью и нестабильностью эпигенома, наличием нескольких путей регуляции транскрипции с нелинейной суммацией эффектов. Наиболее исследованные пути — метилирование ДНК, ацетилирование и метилирование гистонов. Доступны простые способы оценки уровня глобального метилирования ДНК, однако для определения механизмов воздействия загрязнителя на организм необходимо изучать эпигенетический ландшафт в деталях. Это заставляет ученых применять методы полногеномного секвенирования и обрабатывать огромные массивы результатов, что привело к появлению нескольких баз данных эпигенома человека и животных. Препараты для лечения эпигенетических нарушений сосредоточены на симптоматическом лечении и действуют на глобальное редактирование эпигенома или на регуляцию активности ферментов, играющих критическую роль в нарушении. Более перспективны методы селективного эпигеномного редактирования, основанные на абсолютно новых технологиях, находящихся на стадии лабораторных исследований. Представлен обзор современных возможностей науки в области диагностики и лечения заболеваний, вызванных воздействием поллютантов на эпигеном человека.

**Ключевые слова:** эпигенетические сигнатуры, метилирование, ацетилирование, токсическое воздействие, поллютант, хронические заболевания, секвенирование, редактирование генома.

**Вклад авторов:** И. А. Заняткин — систематизация литературных данных, написание обзора; А. Г. Титова — дополнение материалов для обзора, редактирование текста; А. В. Баёв — редактирование текста.

 **Для корреспонденции:** Иван Андреевич Заняткин  
ул. Щукинская, д. 5, стр. 6, комн. 323, г. Москва, 123182; izanyatkin@cspmrz.ru

**Статья получена:** 23.12.2020 **Статья принята к печати:** 26.01.2021 **Опубликована онлайн:** 10.02.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.003

## MODERN METHODS FOR ANALYSIS OF CHANGES TO EPIGENETIC LANDSCAPE CAUSED BY EXPOSURE TO ENVIRONMENTAL POLLUTANTS

Zanyatkin IA , Titova AG, Bayov AV

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

The diagnosis and treatment of diseases caused by the exposure of human epigenome to environmental pollutants are hampered by epigenomic plasticity, instability and nonlinear cumulative effects of existing transcriptional regulatory pathways. DNA methylation, histone acetylation and histone methylation are the best studied epigenetic modifications. There are simple methods for assessing genome-wide DNA methylation; however, it is essential to study the epigenetic landscape in detail in order to uncover the mechanisms underlying pollutant-associated effects on the organism. This prompts researchers to employ whole-genome sequencing and analyze vast arrays of sequencing data that can be compiled into extensive databases of human and animal epigenomes. Drugs developed to counter epigenetic disorders neutralize their symptoms and either affect epigenetic modifications across the entire genome or regulate the activity of enzymes that play a critical role in such disorders. Promise is held by targeted genome editing methods supported by modern technologies that are undergoing preclinical trials. This review discusses the potential of modern science in the diagnosis and treatment of diseases caused by environmental pollutants.

**Keywords:** face transplant, microsurgery, facial flap, composite flap

**Author contribution:** Zanyatkin IA systematized literature data and wrote the manuscript; Titova AG provided additional literature for the review and edited the manuscript; Bayov AV edited the manuscript.

 **Correspondence should be addressed:** Ivan A. Zanyatkin  
Shchukinskaya, 5, str. 6, k. 323, Moscow, 123182; izanyatkin@cspmrz.ru

**Received:** 23.12.2020 **Accepted:** 26.01.2021 **Published online:** 10.02.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.003

Загрязняющее вещество (поллютант) — это любой природный или антропогенный химический агент, содержащийся в окружающей среде в количествах, превышающих фоновые значения, и вызывающий тем самым ее загрязнение. Урон от поллютантов несут те системы и органы, которые с ними напрямую контактируют: органы дыхательной системы поражают газообразные и взвешенные в воздухе поллютанты; органы пищеварительной системы страдают от поллютантов, попавших в пищу или питье; кровь несет урон как основной транспортный путь в организме; на печень и почки ложится огромная нагрузка по метаболизму и выведению токсических веществ из организма.

Среди системных нарушений, вызываемых поллютантами, выделяют следующие: раздражающий, т. е. раздражающий, эффект; повреждение мукоцилиарного аппарата, удаляющего загрязнители из легких, что

приводит к повышению проницаемости эпителия бронхов для аллергенов и инфекции и увеличивает риск развития бронхиальной астмы; развитие нейтрофильного воспаления; активацию перекисного окисления липидов и депрессию антиоксидантной защиты; увеличенному разрушительному действию нейтрофильной эластазы на легочную ткань; повышению продукции медиаторов воспаления — метаболитов арахидоновой кислоты, цитокинов и адгезивных молекул.

### Основные понятия эпигенетики

Эпигенетика изучает комплекс закономерностей эпигенетического наследования — изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванных механизмами, не использующими в качестве носителя информации ДНК. В

Таблица 1. Виды эпигенетических меток, регулирующих транскрипцию ДНК

| Молекулярный сигнал                     | Пример                                                            | Ссылки |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------|
| Посттрансляционные модификации гистонов | Репрессивная метка триметилирования лизина 9 гистона H3 (H3K9me3) | [1]    |
| Варианты гистонов                       | Гистон Макро H2A.1                                                | [2]    |
| Нуклеосомное позиционирование           | Области без нуклеосом на промоторах генов                         | [3]    |
| Хроматиновая петля                      | Kit Регулировка Gata1/Gata2                                       | [4]    |
| Модификации ДНК                         | 5C-цитозин-метилирование                                          | [5]    |
| Структурная вариация ДНК                | Формирование R-петли                                              | [6]    |
| РНК-опосредованные пути                 | Антисмысловая РНК-транскрипция                                    | [7]    |

рамках изучения влияния окружающей среды на эпигеном внимание уделяют, в первую очередь, механизм регуляции экспрессии генов, наиболее популярные из которых представлены в табл. 1.

Метилирование цитозинов в ДНК — самая распространенная эпигенетическая метка. Наиболее часто встречающаяся модификация этого типа — 5-метил-цитозин (5-mC), которая содержится в регионах, богатых CpG, известных как «островки CpG» и типичных для регуляторных областей генома. При рождении паттерн метилирования ДНК у организма, в отсутствие влияния внешних факторов, повторяет родительский, а если поддержание метилирования становится невозможным, организм быстро погибает. За метилирование ДНК отвечают ферменты цитозин(С5)-ДНК-метилтрансферазы (DNMT) [8], переносящие метильную группу с субстрата S-аденозилметионина на цитозины в ДНК. DNMT1 поддерживает родительский уровень метилирования, а в комплексе с хроматиновым белком UHRF1 этот фермент способен распознавать метилированные сайты в родительской хромосоме и устанавливать метилированную «метку» в том же локусе в дочерних цепях ДНК. DNMT3a и 3b осуществляют метилирование de novo. Считается, что гиперметилирование генов ферментов репарации ДНК, произведенное именно DNMT3b, играет ключевую роль в злокачественном перерождении и образовании нескольких типов раковых опухолей [9], а мутации гена DNMT3a ассоциированы с развитием острой миелоидной лейкемии у 1/5 пациентов. Процесс деметилирования проходит иначе, через последовательное окисление от 5-mC до 5-формилцитозина (5f-C) и 5-карбоксилцитозина (5ca-C) с дальнейшим иссечением и замещением этих модифицированных остатков неметилированным цитозином с участием тиминовой ДНК-гликозилазы (TDG) и ферментов механизма эксцизионной репарации оснований (BER) [10].

Вторая по распространенности эпигенетическая метка — модификация гистонов. Гистоны — очень консервативные белки, отвечающие за упаковку и упорядочивание ДНК. К регуляторным модификациям гистонов относят ацетилирование лизина, приводящее к активации транскрипции, и метилирование лизина, которое в зависимости от положения в цепи может быть либо активирующим, либо репрессирующим механизмом [11]. Ацетилирование гистонов по лизинам регулируют два семейства ферментов: ацетилирующие гистонацетилтрансферазы (HAT) и гистондеацетилазы (HDAC). Существует четыре класса 11 HDAC: класс I включает HDAC 1, 2, 3 и 8, которые экспрессируются в ядро; класс IIA включает HDAC 4, 5, 7 и 9, которые курсируют между цитоплазмой и ядром; класс IIB включает HDAC 6 и 10, которые остаются в цитоплазме; класс IV включает HDAC 11.

Как метилирование ДНК, так и модификации гистонов (метилирование и ацетилирование) подвержены

экзогенным изменениям. Например, активность сиртуин-1–NAD<sup>+</sup>-зависимой HDAC может быть модулирована такими биологически активными веществами, как ресвератрол. Ингибирование HDAC приводит к снятию репрессии транскрипции и молчания генов, что может вызывать несвоевременную активацию генов и развитие патологий. Ингибиторы HAT, напротив, способны помочь восстановить эпигенетический контроль, предотвращая транскрипцию ненужных генов.

Таким образом, даже нормально действующие эпигенетические механизмы регуляции представляют собой многоуровневую и пока малоизученную систему. Введение в эту систему факторов воздействия окружающей среды усложняет анализ ситуации многократно.

#### Методы анализа эпигенетического ландшафта

Обычно выделяют два пути получения индивидом эпигенетических меток. Прямое наследование означает, что в первом поколении организм приобретает эпигенетические изменения на эмбриональной стадии или на стадии зародышевых клеток [12], затем эти изменения закрепляются вплоть до второго-третьего поколений, а изменения проявляются уже в первом. При опосредованном наследовании фенотипическое проявление происходит уже после удаления эпимутагена из среды, во втором-третьем поколениях. Чтобы эпимутации сказались на здоровье организма в течение его жизни, они должны быть достаточно интенсивными и затронуть критические для жизнедеятельности организма гены.

Для быстрого анализа уровней метилирования отдельных генов могут быть использованы косвенные иммуногистохимические методы. Использование биомаркеров на основе измерения уровня метилирования некоторых ДНК в периферической крови стало весьма перспективным методом в отношении разработки методов детекции многочисленных малых очагов метастаз [13]. Изменение количества белка в клетках может быть связано с онкологическими заболеваниями: количество гликолитических и митохондриальных белков (альфа-енолаза и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, АТФ-синтаза) значительно увеличивается в ткани карциномы молочной железы человека, появившейся в результате воздействия бензо-[a]-пирена [14]. Однако этот показатель информативен лишь при сравнении транскриптомов и протеомов. Кроме того, клетки могут менять свой протеом, чтобы компенсировать воздействие поллютанта: клетки MCF-7 компенсируют воздействие бензо-[a]-пирена, дибензо-[a,i]-пирена и экстракта каменноугольной смолы гиперэкспрессией белков теплового шока HSP-70 и HSP-27 [14]. Известно также, что мутации могут изменять связывание конечного белка с антителами, специфичными к нативному белку.

Например, в экспериментальных работах была проверена реактивность белка p53 в клетках MCF-7 после воздействия солей кадмия с помощью конформационно-специфичных моноклональных антител PAb1620 и PAb240, и оказалось, что кадмий приводит к изменению фолдинга белка p53, нарушая его конформацию и узнавание антителами [15]. Анализ подобных изменений проводят с помощью двумерного электрофореза в полиакриламидном геле.

В идеальной ситуации у гена должно быть только три значения метилирования: 0 — без метилирования, 50% — один аллель метилирован, 100% — оба аллеля метилированы. Однако на практике из-за неоднородности образцов, особенно взятых в реальных популяциях, дискретные значения степени метилирования не обнаруживаются, а в большинстве исследований сообщается об изменении уровня метилирования ДНК на 10–30%. Такие данные можно получить только при помощи количественных методов анализа.

Методы исследования генома и транскриптома весьма схожи между собой, их делят на две группы (табл. 2). Первый метод — РНК-ДНК-гибридизация, при котором короткие ДНК иммобилизуют на чипе, исследуемые ДНК или РНК гибридизуются с этой иммобилизованной ДНК, далее на их основе синтезируют ДНК, включая в нее нуклеотиды с флуоресцентными метками. При помощи специального прибора измеряют флуоресценцию, коррелирующую с количеством исследуемой ДНК или РНК. Этот метод позволяет быстрее определять изменения уровня транскрипции известных генов, но при этом существует риск ошибки, связанной с неправильной гибридизацией.

Второй метод — иммунопреципитация ДНК на хроматине — основан на химическом связывании ДНК с белком, очистке ДНК по белку, высвобождении и

секвенировании ДНК. В результате можно получить процент содержания ДНК с определенными сиквенсами в общей смеси. Главное ограничение массивированного параллельного секвенирования (МПС) — длина секвенируемых фрагментов: в процессе иммунопреципитации ДНК обычно разрезают на участки 100–500 п.о., так как более длинные фрагменты могут порождать ошибки секвенирования. Иммунопреципитация хроматина не позволяет различать разницу в уровне модификации и экспрессии в 10–20%, при этом в незлокачественных заболеваниях различия в метилировании локуса обычно находятся как раз в пределах 10–20% [16]. В то же время метод позволяет проводить секвенирование не только отдельных генов, но и полногеномное, для его ускорения применяются технологии автоматизированного МПС. Результаты МПС, в отличие от данных, полученных с помощью микрочипов, позволяют распознавать аллели, обнаруживать альтернативные сплайсинги, проводить исследование метилирования ДНК с нуклеотидным разрешением, получать информацию из ранее не отсеквенированных областей генома, что делает данные МПС потенциально более ценными со временем. Достоинство метода — в наличии потенциала для развития: МПС становится все быстрее и доступнее по себестоимости, в то время как применение чипов практически достигло своего предела. Кроме того, секвенирование обладает большей точностью измерения метилирования, чем чипирование.

Методы метиломного секвенирования также сводятся к двум вышеописанным путям. Для анализа метилома процедура секвенирования была модифицирована. Согласно классическому методу, ковалентная модификация бисульфитом натрия приводит к образованию урацила на месте немодифицированного

**Таблица 2.** Известные виды эпигенетической регуляции транскрипции ДНК и способы обнаружения регуляторных меток

| Регулятор транскрипции гена              | Метод детекции                                                       | Достоинства (+) и недостатки (–) метода |                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рекомендуемые                            |                                                                      |                                         |                                                                                                                                                                               |
| Метилирование ДНК                        | Бисульфитный мутагенез                                               | MethylC-seq [17]                        | (+) Нуклеотидное разрешение; охватывает большинство цитозинов в геноме<br>(–) Высокая стоимость                                                                               |
|                                          |                                                                      | RRBS [18]                               | (+) Нуклеотидное разрешение, относительно невысокая стоимость<br>(–) Охватывает ограниченный пул цитозинов, преимущественно в CpG-островках                                   |
|                                          | Рестрикционный анализ ферментами, чувствительными к модификациям ДНК | HELP-tagging [19] MSCC [20]             | (+) Относительно невысокая стоимость, не зависит от плотности CpG-групп<br>(–) Охватывает ограниченный пул цитозинов                                                          |
| Метилирование ДНК                        | Аффинный анализ                                                      | meDIP-seq [21]                          | (+) Может охватить весь геном<br>(–) Количественный анализ только в CpG-бедных зонах                                                                                          |
|                                          | Микрочипы                                                            | Infinium Methylation BeadChip [22]      | (+) Невысокая стоимость, ориентирован на области предполагаемой функции<br>(–) Охватывает ограниченный пул цитозинов; достоверность зависит от последовательности нуклеотидов |
| миРНК                                    | Секвенирование                                                       | [23]                                    | (+) Количественный, может сканировать ранее необнаруженные миРНК<br>(–) Относительно сложная подготовка библиотеки                                                            |
| мРНК                                     | Секвенирование                                                       | [23]                                    | (+) Количественный, позволяет оценить процессы в ходе транскрипции, например альтернативный сплайсинг<br>(–) Подходы к анализу данных все еще на стадии оптимизации           |
| Альтернативные                           |                                                                      |                                         |                                                                                                                                                                               |
| Посттрансляционные модификации хроматина | Секвенирование на чипах                                              | [24]                                    | (+) Анализ всего секвенированного генома<br>(–) Слабое разрешение                                                                                                             |
| Структура хроматина                      | Секвенирование ДНКазами                                              | [25]                                    | (+) Идентифицирует регуляторные области ДНК, не расположенные в аннотированных промоторах<br>(–) Неколичественный                                                             |

Таблица 3. Известные базы данных по эпигенетическим меткам и браузеры для их использования

| Проект                                           | Web-ресурсы                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ENCyclopedia Of DNA Elements (ENCODE, modENCODE) | <a href="http://www.genome.gov/10005107">http://www.genome.gov/10005107</a><br><a href="http://genome.ucsc.edu/ENCODE/">http://genome.ucsc.edu/ENCODE/</a><br><a href="http://www.modencode.org/">http://www.modencode.org/</a><br><a href="http://www.genome.gov/modencode/">http://www.genome.gov/modencode/</a> |
| Roadmap in Epigenomics                           | <a href="http://www.roadmapepigenomics.org/">http://www.roadmapepigenomics.org/</a><br><a href="http://www.epigenomebrowser.org/">http://www.epigenomebrowser.org/</a><br><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/epigenomics">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/epigenomics</a>                                            |
| BPA The Cancer Genome Atlas (TCGA)               | <a href="http://www.genome.gov/17516564">http://www.genome.gov/17516564</a><br><a href="http://cancergenome.nih.gov/">http://cancergenome.nih.gov/</a><br><a href="http://tcga-data.nci.nih.gov/tcga">http://tcga-data.nci.nih.gov/tcga</a>                                                                        |
| International Human Epigenome Consortium (IHEC)  | <a href="http://www.ihec-epigenomes.org/">http://www.ihec-epigenomes.org/</a>                                                                                                                                                                                                                                      |
| NGSmethDB                                        | <a href="http://bioinfo2.ugr.es/NGSmethDB">http://bioinfo2.ugr.es/NGSmethDB</a>                                                                                                                                                                                                                                    |
| The Smith Lab MethBase                           | <a href="http://smithlabresearch.org/software/methbase">http://smithlabresearch.org/software/methbase</a>                                                                                                                                                                                                          |

цитозина, в то время как 5С-метилцитозин в эту реакцию не вступает. Полученные различия в сиквенсах позволяют определить сайты метилирования цитозина. Новый метод люминометрического анализа метилирования основан на совместном расщеплении ДНК чувствительными к метилированию ферментами рестрикции и последующем пиросеквенировании ДНК с попутным введением флуоресцентных меток. Известная платформа для проведения такой методики — Qiagen's Pyrosequencer [26]. Метод количественный, воспроизводимый и легко масштабируемый, не требует никакой модификации геномной ДНК для анализа, поэтому процедура занимает немного времени. Кроме того, методика требует только 200–500 нг геномной ДНК и включает внутренний контроль для устранения ошибок, возникающих из-за различных количеств исходной ДНК. Недостатками пиросеквенирования считают сравнительно небольшой по протяженности размер цепочек ДНК, доступных к прочтению без ошибок, а также возможность появления ошибок при прочтении участков с повторяющимся основанием.

Стратегия поиска связи между воздействием поллютантов и конкретными генетическими/эпигенетическими метками требует сопоставления информации обо всем геноме, эпигеноме и транскриптом. Для систематизации этой информации созданы базы данных (БД; табл. 3), например, ENCODE и Roadmap in Epigenomics. Анализ осложнен трудностью выбора «эталонного эпигенома», поскольку эпигеном даже в пределах одного организма вариативен в разных тканях [27], меняется с возрастом и клеточным циклом [28]. Проекты баз данных продолжают развиваться в основном за счет пополнения новыми сведениями. Со временем БД будут превращены в рабочие инструменты для определения патогенеза большинства заболеваний человека, вызванных воздействием поллютантов.

### Сложности при обработке данных эпигенома

Разнообразие модификаций, вызываемых одним и тем же поллютантом, затрудняет построение моделей воздействия поллютанта на организм. Например, после воздействия поллютантов диоксинового ряда на модельных мышей «СрG-островки», локализованные в импринтинговой регуляторной контрольной области гена *Igf2*, были гиперметилированы, а сайты дифференциального удержания гистонов, расположенные выше соседних некодирующих областей H19, гипометилированы по сравнению с контрольными животными [29].

Второй проблемой становится интерпретация эпигенетических маркеров организмом, которая зависит от ткани, возраста организма и контекста метки. Например, метку триметилирования лизина 9 гистона H3 (H3K9me3) система транскрипции распознает как репрессивную, когда гистон H3 связан с гетерохроматином в цитологическом масштабе [30] и когда он присутствует в контексте генного промотора. Однако та же модификация гистона была обнаружена в телах активно транскрибируемых генов [31]. Метилирование ДНК в промоторе гена ингибирует транскрипцию, а в теле гена — наоборот, что свойственно активно транскрибируемым генам [20]. Кроме того, было показано, что паттерны нуклеосомного позиционирования [32] и метилирования ДНК, наблюдаемые на границах интрона/экзона, различаются [33]. Этим путем эпигенетические регуляторы могут влиять на выбор способа сплайсинга и функций конечного белка. Таким образом, при построении моделей работы эпигенетических меток снова необходимо проанализировать транскриптом.

Анализ эпигенетического ландшафта осложняют его динамичность и изменения даже на разных этапах клеточного цикла. В то же время важными свойствами эпигеномных сигнатур являются их динамическое поддержание и способность сохраняться сильно дольше индуцировавшего их воздействия [34], которая привела к созданию парадигмы ограничения внутриутробного развития (IUGR): отдаленное во времени событие вызывает эпигенетические изменения, придающие клеточной памяти фенотипические последствия. Повышенный риск ожирения и развития сахарного диабета 2-го типа во взрослом возрасте через много времени после подтвержденного токсического воздействия подтверждает эту теорию [16,35]. Предположительно, дефицит калорий в утробе матери вызывает адаптивный ответ, заставляя плод перестроить свой метаболизм во время беременности для накопления калорий, но после рождения при доступности нормального рациона эта адаптация оказывается пагубной [36].

Еще одна сложность — это взаимодействие нескольких метаболических путей, подвергшихся воздействию поллютанта, и возможная нелинейность интерференции этих путей. Например, бисфенол А сам по себе взаимодействует с S-аденозил-метионином [73] и через эстрогеновые рецепторы влияет на экспрессию miRNA-29 [37], что снижает уровень экспрессии ДНК-метилтрансфераз, увеличивает экспрессию гистонметилтрансферазы EZH2, создающую репрессивную модификацию на гистонах [38]. Вследствие этого предсказать суммарный эффект от всех изменений метилома тяжело.



Наконец, усложнение системы происходит при переходе от модельных объектов к популяции. Организмы подвергаются воздействию смесей поллютантов, что создает трудно предсказуемую интерференцию эффектов, затрудняющую сравнение с лабораторными условиями. Данная проблема может быть решена с применением информативного подмножества эпигенетических меток разной природы [39].

### Выбор биологических моделей для геномного и эпигеномного анализа

При планировании исследований эпигенома необходимо учитывать основополагающие принципы токсикологических исследований, такие как выбор соответствующей дозы, способ введения и продолжительность воздействия [40,41].

События эпигенетической дисрегуляции принято считать соматическими, поэтому требуется, чтобы был отобран тип клеток, на котором изменения генома/эпигенома/фенотипа были бы четко определимы. Это приводит к трудностям при исследованиях человека, так как доступна лишь локальная биопсия в малых объемах. Кроме того, в образцах тканей из живых организмов даже клетки одной ткани могут находиться в разных состояниях и влиять друг на друга.

Доступные биологические модели можно разделить на три основные группы. К первой относят системы клеточных культур. Первичные клеточные культуры, взятые при биопсии животных или пациентов, имеют наиболее близкие к клеткам в организме эпигеном и транскриптом, однако трудны в культивировании и имеют ограниченное число циклов пассирования. Кроме того, для поддержания стабильности их метилома в течение длительного времени требуется трудоемкое выращивание искусственных органоидов. Культуры клеток онкологического происхождения гораздо менее требовательны к условиям культивирования и способны пережить больше 200 пассирований [18]. Однако их эпигеном, транскриптом, иногда и геном (нестабильное число хромосом) сильно отличаются от здоровых тканей *in vivo*, что делает сомнительной экстраполяцию результатов анализа их метилома на здоровые клетки. Компромиссным вариантом можно считать использование первичных культур, иммортализованных [42] различными вирусами: по метаболизму их различия с первичными культурами не столь радикальны, они не имеют ограничений на число пассирований и проще в поддержании. Новым направлением считается получение первичных культур из стволовых клеток, как эмбриональных, так и индуцированных.

Вторая группа моделей включает животных. Опыт показывает, что часто одни и те же эпигенетические нарушения приводят к одинаковым последствиям у модельных млекопитающих и человека [43], т. е. результаты, полученные, допустим, на мышах, можно с определенной долей вероятности экстраполировать на людей. Возможность изучать наследственные эффекты поллютантов [44–47] считают одним из важных преимуществ использования модельных животных в научной работе. Созданы линии животных, такие как линия мышей «желтых Агути»  $A^y$ , чей фенотип напрямую коррелирует с уровнем метилирования ДНК. Впрочем, иногда у них отсутствует отклик на положительный контроль известного эпимутагена [48,49]. Еще одним популярным

модельным объектом стали рыбки *Danio rerio*: этот объект удобен быстрой сменой поколений, т. е. позволяет в короткие сроки изучить наследование эпигенетических меток [50]. Геном *Danio rerio* полностью отсеквенирован, поэтому его изменения легко отслеживать. Механизмы эпигенетической регуляции этих рыбок незначительно отличаются от таковых у млекопитающих [51]. Наконец, их эмбрионы зарекомендовали себя удачной моделью для отслеживания токсического действия загрязнителей на ранних этапах развития.

К третьей группе относят клеточные культуры, постоянно генерируемые животными и которые можно получить, не лишая животное жизни. Например, метилом половых клеток можно использовать для оценки восприимчивости к заболеваниям у потомства [52].

### Потенциальные лекарства против заболеваний, вызванных поллютантами

Основная стратегия лечения болезней, вызванных эпигенетическими нарушениями, включает в себя следующие шаги: устранение фактора, вызывающего отклонение эпигенома от нормы, и компенсация остаточных эффектов. Для компенсации иногда достаточно специальной диеты: например, деметилирующий эффект ВРА может быть компенсирован потреблением продуктов с метил-донорными веществами (фолиевая кислота и витамин B12). В настоящее время для противодействия эпигенетическим изменениям, связанным с онкологическими заболеваниями [53], все чаще используют природные и синтетические химиопрепараты, эффект которых основан на обратимости эпигенетических меток. Подобные препараты часто являются ингибиторами ДНК-метилтрансфераз и гистондеацетилаз. Так, полифенолы зеленого чая (GTP) и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) ингибируют активность фермента DNMT и его экспрессию, что приводило к реактивации экспрессии GSTP1 [54] и онкосупрессорного гена RAR $\beta$ 2 и подавляло размножение клеток рака пищевода [55], молочной железы [56] и легких [57] на модельных клеточных культурах и мышцах. С одной стороны, онкосупрессорный эффект этих веществ был доказан, с другой стороны, такое глобальное деметилирование генома может привести к реактивации генов, активность которых сама по себе приведет к тяжелым побочным эффектам.

При разработке синтетических препаратов, воздействующих на ферменты регуляции эпигенома, ученые стремятся повысить их селективность. Например, цитостатик N-гидроксид-N'-фенилоктандиамид, одобренный в США для лечения кожной Т-клеточной лимфомы [58] и рака щитовидной железы [59], и известный в РФ под коммерческими наименованиями «Вориностат» и «Золинза», ингибирует HDAC I и II класса, не влияя на HDAC III класса. Аналогичным эффектом обладает ромидеписин, получивший на рынке название «Истодакс». Еще одним перспективным препаратом считают ДИМ (3,3'-дииндолилметан), селективно ингибирующий HDAC I класса, что приводит к повышению уровня транскрипции генов циклинзависимых киназ  $p21$  и  $p27$  [60] и остановке клеточного цикла в фазе G2/M; замедлению роста папилломавирусных новообразований [61], индукции апоптоза в клетках рака груди [62] и подавлению развития рака простаты [63]. ДИМ потенциально можно использовать для предотвращения или симптоматического смягчения острой лучевой болезни в результате техногенных аварий



или радиотерапии рака [64]. Возможно использование предшественников ДИМ, например, индол-3-карбинола (I3C), способного дозозависимо снижать уровни метилирования промоторной области гена *p16 INK4a* и [65] и останавливать клеточное деление. Однако I3C способен подавлять выработку медиаторов эстрогенового ряда, что, с одной стороны, позволяет использовать I3C для облегчения течения некоторых аутоиммунных заболеваний [66], с другой стороны, его активное применение может привести к гормональным нарушениям. Кроме этого, в настоящее время активно ведут клинические испытания ингибиторов гистонметилтрансфераз (HMT). Первым препаратом данной группы стал таземетостат, блокирующий активность EZH2-метилтрансферазы [67]. Позднее на стадии доклинических испытаний вывели пинометостат, ингибитор (DOT1L) HMT [68] и GSK3326595, который ингибирует белок аргининметилтрансферазы 5 (PRMT5) [69].

Таким образом, на сегодняшний день все одобренные к использованию препараты, влияющие на метилом, действуют на уровень метилирования ДНК либо в целом [70,71], либо через ингибирование одного фермента [72], вовлеченного в метилирование. Кроме того, эти препараты предназначены для симптоматического лечения уже развившихся заболеваний, но не могут таргетно корректировать эпимутации.

### Перспективы для развития генетических и эпигенетических лекарств

Наиболее перспективным направлением считают создание *de novo* лекарств, способных попадать в клеточное ядро, селективно связываться с локусом в ДНК и привлекать или нести на себе соответствующие ферменты для изменения уровня метилирования ДНК. Наиболее перспективно на данный момент выглядят системы направленного редактирования генома. Изначально на эту роль предлагали эндонуклеазы с цинксодержащим доменом узнавания ДНК (ZFN или TAL) [73], однако эта технология требует создания отдельного белка под каждый сайт связывания, что резко повышает стоимость производства. Более универсальная система CRISPR/Cas9 основана на системе бактериального иммунитета, специфически распознающего последовательности нуклеотидов, свойственных вирусам. Модификации этого белкового комплекса позволяют устранить его эндонуклеазную активность и интегрировать в него РНК, обеспечивающую узнавание локуса, получив РНК-направляемый ДНК-связывающий белок. Полученный

комплекс с помощью генно-инженерных методов можно дополнить ферментом, влияющим на эпигенетическую метку ДНК. Использование укороченных молекул Cas9 позволяет упаковать ферментативную систему в частицы аденоассоциированного вируса и таким образом интегрировать систему в геном реципиента, закрепляя эффект. Менее детально изученным, но также перспективным выглядит использование другой эндонуклеазы Crpf1, меньших размеров, но обладающей похожей активностью.

### Заключение

Генетические и эпигенетические изменения связаны между собой. В определенных условиях ферменты репликации/транскрипции воспринимают эпигенетическую метку как иной нуклеотид, что может привести к мутации. Эпигенетические метки могут влиять на эффективность работы систем репарации, что снижает уровень экспрессии белков, способных восстанавливать повреждения ДНК. В свою очередь и генетические aberrации могут нарушать функционирование систем редактирования эпигенома.

Исследования эпигенетических эффектов воздействия поллютантов на данный момент остаются более сложной научной проблемой, нежели генетический анализ, ввиду разной природы эпигенетических меток, их пластичности, зависимости их трактовки от контекста и влияния различных путей регуляции транскрипции друг на друга. Для практической эпигенетики очень важен системный подход. Большую пользу в систематизации информации об эпигеноме могут принести биоинформатические проекты.

В основном методы исследования эпигенетических меток направлены на анализ самых популярных ковалентных модификаций ДНК (метилирования) и гистонов (метилирования и ацетилирования); выделение ДНК и получение информации об эпигеноме представляют собой модификации аналогичных методов исследования генома с поправкой на детекцию модифицированных сайтов.

Исследования влияния поллютантов на геном и эпигеном людей сильно ограничены. В качестве модельных объектов для экспериментов и особенно предсказания патогенных эффектов поллютантов используют клеточные культуры тканей и органов, культуры эмбриональных стволовых клеток, анализ развития тканей в эмбрионах и модельные животные, такие как мыши, крысы, рыбы *Danio rerio*.

Серийные эпигенно-терапевтические препараты сейчас обладают в основном симптоматическим эффектом, активные исследования идут в направлении селективного редактирования патогенных эпигенетических локусов.

### Литература

1. Hiragami-Hamada K, et al. The molecular basis for stability of heterochromatin-mediated silencing in mammals. *Epigenetics Chromatin*. 2009; 2 (1): 14.
2. Bernstein E, et al. A phosphorylated subpopulation of the histone variant macroH2A1 is excluded from the inactive X chromosome and enriched during mitosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Feb 5; 105 (5): 1533–8.
3. Hartley PD, Madhani HD. Mechanisms that Specify Promoter Nucleosome Location and Identity. *Cell*. 2009; 137 (3): 445–58.
4. Jing H, et al. Exchange of GATA Factors Mediates Transitions in Looped Chromatin Organization at a Developmentally Regulated Gene Locus. *Molecular Cell*. 2008; 29 (2): 232–42.
5. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: The mark and its mediators. *Trends in Biochemical Sciences*. 2006. DOI: 10.1016/J.TIBS.2005.12.008.
6. Roy D, Yu K, Lieber MR. Mechanism of R-Loop Formation at Immunoglobulin Class Switch Sequences. *Mol Cell Biol*. 2008 Jan; 28 (1): 50–60.
7. Beiter T, et al. Antisense transcription: A critical look in both directions. *Cell Mol Life Sci*. 2009 Jan; 66 (1): 94–112.
8. Gore AC, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*. Endocrine Society. 2015; 36 (6): 1–150.
9. Subramaniam D, et al. DNA Methyltransferases: A Novel Target

- for Prevention and Therapy. *Front Oncol.* 2014; 4: 80.
10. Kohli RM, Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature*. 2013; 502 (7472): 472–79.
  11. Gillette TG, Hill JA. Readers, writers, and erasers: Chromatin as the whiteboard of heart disease. *Circulation Research*. 2015; 116 (7): 1245–53.
  12. Софронов Г. А., Паткин Е. Л. Эпигенетическая токсикология: перспективы развития. *Токсикологический вестник*. 2018; 0 (1): 2–7.
  13. Anglim PP, et al. Identification of a panel of sensitive and specific DNA methylation markers for squamous cell lung cancer. *Mol Cancer*. 2008; 7: 62.
  14. Hooven LA, Baird WM. Proteomic analysis of MCF-7 cells treated with benzo[a]pyrene, dibenzo[a,l]pyrene, coal tar extract, and diesel exhaust extract. *Toxicology*. 2008; 249 (1): 1–10.
  15. Méplan C, Mann K, Hainaut P. Cadmium induces conformational modifications of wild-type p53 and suppresses p53 response to DNA damage in cultured cells. *J Biol Chem*. 1999; 274 (44): 31663–70.
  16. Thompson RF, et al. Experimental intrauterine growth restriction induces alterations in DNA methylation and gene expression in pancreatic islets of rats. *J Biol Chem*. 2010; 285 (20): 15111–8.
  17. Lister R, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*. 2009; 462 (7271): 315–22.
  18. Meissner A, et al. Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells. *Nature*. 2008; 454 (7205): 766–70.
  19. Suzuki M, et al. Optimized design and data analysis of tag-based cytosine methylation assays. *Genome Biol*. 2010; 1 (4): R36.
  20. Ball MP, et al. Targeted and genome-scale strategies reveal gene-body methylation signatures in human cells. *Nat Biotechnol*. 2009; 27 (4): 361–8.
  21. Down TA, et al. A Bayesian deconvolution strategy for immunoprecipitation-based DNA methylome analysis. *Nat Biotechnol*. 2008; 26 (7): 779–85.
  22. Bibikova M, et al. High density DNA methylation array with single CpG site resolution. *Genomics*. 2011; 98 (4): 288–95.
  23. Nagalakshmi U, et al. The transcriptional landscape of the yeast genome defined by RNA sequencing. *Science*. 2008; 320 (5881): 1344–9.
  24. Mikkelsen TS, et al. Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. *Nature*. 2007; 448 (7153): 553–60.
  25. Song L, Crawford GE. DNase-seq: A high-resolution technique for mapping active gene regulatory elements across the genome from mammalian cells. *Cold Spring Harb Protoc*. 2010; 5 (2): pdb. prot5384.
  26. Fakhrai-Rad H, Pourmand N, Ronaghi M. PyrosequencingTM: An accurate detection platform for single nucleotide polymorphisms. *Human Mutation*. 2002; 19 (5): 479–85.
  27. De Bustos C, et al. Tissue-specific variation in DNA methylation levels along human chromosome 1. *Epigenetics Chromatin*. 2009; 2 (1): 7.
  28. Christensen BC, et al. Aging and environmental exposures alter tissue-specific DNA methylation dependent upon CPG island context. *PLoS Genet*. 2009; 5 (8): e1000602.
  29. Ma X, Chen J, Tian Y. Pregnane X receptor as the sensor and effector in regulating epigenome. *J Cell Physiol*. 2015; 230 (4): 752–7.
  30. Peters AH, et al. Histone H3 lysine 9 methylation is an epigenetic imprint of facultative heterochromatin. *Nat Genet*. 2002; 30 (1): 77–80.
  31. Vakoc CR, et al. Histone H3 lysine 9 methylation and HP1 $\gamma$  are associated with transcription elongation through mammalian chromatin. *Mol Cell*. 2005; 19 (3): 381–91.
  32. Tilgner H, et al. Nucleosome positioning as a determinant of exon recognition. *Nat Struct Mol Biol*. 2009; 16 (9): 996–1001.
  33. Laurent L, et al. Dynamic changes in the human methylome during differentiation. *Genome Res*. 2010; 20 (3): 320–31.
  34. Hou Lifang, et al. Environmental Chemical Exposures and Human Epigenetics. *Int J Epidemiol*. 2012; 41 (1): 79–105.
  35. Simmons R. Perinatal Programming of Obesity. *Semin Perinatol*. 2008; 32 (5): 371–4.
  36. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: Evolution, development, and patterns of disease. *Science*. 2004; 305 (691): 1733–6.
  37. Derghal A, et al. An emerging role of micro-RNA in the effect of the endocrine disruptors. *Front Neurosci*. 2016; 10: 318.
  38. Doherty LF, et al. In utero exposure to diethylstilbestrol (DES) or bisphenol-A (BPA) increases EZH2 expression in the mammary gland: An epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. *Horm Cancer*. 2010; 1 (3): 146–55.
  39. Ernst J, Kellis M. Discovery and characterization of chromatin states for systematic annotation of the human genome. *Nat Biotechnol*. 2010; 28 (8): 817–25.
  40. LeBaron MJ, et al. Epigenetics and chemical safety assessment. *Mutat Res*. 2010; 705 (2): 83–95.
  41. Jay IG, et al. What Do We Need to Know Prior to Thinking About Incorporating an Epigenetic Evaluation Into Safety Assessments? *Toxicol Sci*. 2010; 116 (2): 375–81.
  42. Wild L, et al. In vitro transformation of mesenchymal stem cells induces gradual genomic hypomethylation. *Carcinogenesis*. 2010; 31(10): 1854–62.
  43. He Y, et al. Spatiotemporal DNA methylome dynamics of the developing mouse fetus: 7818. *Nature*. 2020; 583 (7818): 752–9.
  44. Anway M, Cupp A, Uzumcu M. Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility. *Science*. 2005; 308 (5727): 1466–9.
  45. Anway MD, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology*. 2006; 147 (6 Suppl): S43–9.
  46. Crews D, et al. Transgenerational epigenetic imprints on mate preference. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (14): 5942–6.
  47. Guerrero-Bosagna CM, Skinner MK. Epigenetic transgenerational effects of endocrine disruptors on male reproduction. *Semin Reprod Med*. 2009; 27 (5): 403–8.
  48. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (32): 13056–61.
  49. Rosenfeld CS, et al. Maternal exposure to bisphenol A and genistein has minimal effect on A y/a offspring coat color but favors birth of agouti over nonagouti mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (2): 537–42.
  50. Udvadia AJ, Linney E. Windows into development: Historic, current, and future perspectives on transgenic zebrafish. *Dev Biol*. 2003; 256 (1): 1–17.
  51. Krauss V, Reuter G. DNA Methylation in drosophila—a critical evaluation. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2011; 101: 177–91.
  52. Se K, et al. Sperm Epimutation Biomarkers of Obesity and Pathologies Following DDT Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Disease. *Environ Epigenet*. 2019; 5 (2): dvz008
  53. Скрыбин Н. А. и др. Методы исследования метилирования ДНК: возможности и перспективы использования в онкологии. *Сибирский Онкологический Журнал*. 2013; 6.
  54. Pandey M, Shukla S, Gupta S. Promoter demethylation and chromatin remodeling by green tea polyphenols leads to re-expression of GSTP1 in human prostate cancer cells. *Int J Cancer*. 2010; 126 (11): 2520–33.
  55. Fang M, Chen D, Yang CS. Dietary Polyphenols May Affect DNA Methylation. *J Nutr*. 2007; 137 (1 Suppl): 223S–228S.
  56. Won JL, Shim JY, Zhu BT. Mechanisms for the inhibition of DNA methyltransferases by tea catechins and bioflavonoids. *Mol Pharmacol*. 2005; 68 (4): 1018–30.
  57. Gao Z, et al. Promoter demethylation of WIF-1 by epigallocatechin-3-gallate in lung cancer cells. *Anticancer Res*. 2009; 29 (6): 2025–30.
  58. FDA Approval Summary: Vorinostat for Treatment of Advanced Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2007; 12 (10): 1247–52.
  59. Bubna AK. Vorinostat — An Overview. *Indian J Dermatol*. 2015; 60 (4): 419.
  60. Beaver LM, et al. 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012; 263 (3): 345–51.
  61. Goon P, Sonnex C, Jani P, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008; 265: 147–51.
  62. Rajendran P, et al. Dietary phytochemicals, HDAC inhibition,

- and DNA damage/repair defects in cancer cells. *Clin Epigenetic*. 2011; 3 (1): 4.
63. Zhang WW, Feng Z, Narod SA. Multiple therapeutic and preventive effects of 3,3'-diindolylmethane on cancers including prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Biomed Res*. 2014; 28 (5): 339–48.
  64. Fan S, et al. DIM (3,3'-diindolylmethane) confers protection against ionizing radiation by a unique mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (46): 18650–5.
  65. Lyn-Cook BD, Mohammed SI, et al. Gender differences in gemcitabine (Gemzar) efficacy in cancer cells: effect of indole-3-carbinol. *Anticancer Res*. 2010; 30 (12): 4907–13.
  66. Auburn KJ, et al. Lifespan Is Prolonged in Autoimmune-Prone (NZB/NZW) F1 Mice Fed a Diet Supplemented with Indole-3-Carbinol. *J Nutr Oxford Academic*. 2003; 133 (11): 3610–3.
  67. Italiano A, et al. Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (5): 649–59.
  68. Campbell CT, et al. Mechanisms of Pinometostat (EPZ-5676) Treatment–Emergent Resistance in MLL-Rearranged Leukemia. *Mol Cancer Ther*. 2017; 16 (8): 1669–79.
  69. Siu LL, Rasco DW, Vinay SP, et al. METEOR-1: a phase I study of GSK3226595, a first-in-class protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) inhibitor, in advanced solid tumours. *Ann Oncol*. 2019; 30 (Suppl 5): v159–v193.
  70. Claus R, Lübbert M. Epigenetic targets in hematopoietic malignancies. *Oncogene*. 2003; 22 (42): 6489–96.
  71. Pogribny IP, Tryndyak VP, Boureiko A, Melnyk S, Bagnyukova TV, Montgomery B, et al. Mechanisms of peroxisome proliferator-induced DNA hypomethylation in rat liver. *Mutat Res*. 2008; 644 (1–2): 17–23.
  72. Niculescu MD, Zeisel SH. Diet, methyl donors and DNA methylation: interactions between dietary folate, methionine and choline. *J Nutr*. 2002; 132 (8 Suppl): 2333S–5S.
  73. Verma S, et al. Computational approaches in epitope design using DNA binding proteins as vaccine candidate in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Genet Evol*. 2020; 83: 1348–1567.
- ## References
1. Hirasami-Hamada K, et al. The molecular basis for stability of heterochromatin-mediated silencing in mammals. *Epigenetics Chromatin*. 2009; 2 (1): 14.
  2. Bernstein E, et al. A phosphorylated subpopulation of the histone variant macroH2A1 is excluded from the inactive X chromosome and enriched during mitosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Feb 5; 105 (5): 1533–8.
  3. Hartley PD, Madhani HD. Mechanisms that Specify Promoter Nucleosome Location and Identity. *Cell*. 2009; 137 (3): 445–58.
  4. Jing H, et al. Exchange of GATA Factors Mediates Transitions in Looped Chromatin Organization at a Developmentally Regulated Gene Locus. *Molecular Cell*. 2008; 29 (2): 232–42.
  5. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: The mark and its mediators. *Trends in Biochemical Sciences*. 2006. DOI: 10.1016/J.TIBS.2005.12.008.
  6. Roy D, Yu K, Lieber MR. Mechanism of R-Loop Formation at Immunoglobulin Class Switch Sequences. *Mol Cell Biol*. 2008 Jan; 28 (1): 50–60.
  7. Beiter T, et al. Antisense transcription: A critical look in both directions. *Cell Mol Life Sci*. 2009 Jan; 66 (1): 94–112.
  8. Gore AC, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*. Endocrine Society. 2015; 36 (6): 1–150.
  9. Subramaniam D, et al. DNA Methyltransferases: A Novel Target for Prevention and Therapy. *Front Oncol*. 2014; 4: 80.
  10. Kohli RM, Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature*. 2013; 502 (7472): 472–79.
  11. Gillette TG, Hill JA. Readers, writers, and erasers: Chromatin as the whiteboard of heart disease. *Circulation Research*. 2015; 116 (7): 1245–53.
  12. Sofronov GA, Patkin EL. Jepigeneticheskaja toksikologija: perspektivy razvitiya. *Toksikologicheskij vestnik*. 2018; 0 (1): 2–7. Russian.
  13. Anglim PP, et al. Identification of a panel of sensitive and specific DNA methylation markers for squamous cell lung cancer. *Mol Cancer*. 2008; 7: 62.
  14. Hooven LA, Baird WM. Proteomic analysis of MCF-7 cells treated with benzo[a]pyrene, dibenzo[a,l]pyrene, coal tar extract, and diesel exhaust extract. *Toxicology*. 2008; 249 (1): 1–10.
  15. Méplan C, Mann K, Hainaut P. Cadmium induces conformational modifications of wild-type p53 and suppresses p53 response to DNA damage in cultured cells. *J Biol Chem*. 1999; 274 (44): 31663–70.
  16. Thompson RF, et al. Experimental intrauterine growth restriction induces alterations in DNA methylation and gene expression in pancreatic islets of rats. *J Biol Chem*. 2010; 285 (20): 15111–8.
  17. Lister R, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*. 2009; 462 (7271): 315–22.
  18. Meissner A, et al. Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells. *Nature*. 2008; 454 (7205): 766–70.
  19. Suzuki M, et al. Optimized design and data analysis of tag-based cytosine methylation assays. *Genome Biol*. 2010; 11 (4): R36.
  20. Ball MP et al. Targeted and genome-scale strategies reveal gene-body methylation signatures in human cells. *Nat Biotechnol*. 2009; 27 (4): 361–8.
  21. Down TA, et al. A Bayesian deconvolution strategy for immunoprecipitation-based DNA methylome analysis. *Nat Biotechnol*. 2008; 26 (7): 779–85.
  22. Bibikova M, et al. High density DNA methylation array with single CpG site resolution. *Genomics*. 2011; 98 (4): 288–95.
  23. Nagalakshmi U, et al. The transcriptional landscape of the yeast genome defined by RNA sequencing. *Science*. 2008; 320 (5881): 1344–9.
  24. Mikkelsen TS, et al. Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. *Nature*. 2007; 448 (7153): 553–60.
  25. Song L, Crawford GE. DNase-seq: A high-resolution technique for mapping active gene regulatory elements across the genome from mammalian cells. *Cold Spring Harb Protoc*. 2010; 5 (2): pdb. prot5384.
  26. Fakhrai-Rad H, Pourmand N, Ronaghi M. Pyrosequencing™: An accurate detection platform for single nucleotide polymorphisms. *Human Mutation*. 2002; 19 (5): 479–85.
  27. De Bustos C, et al. Tissue-specific variation in DNA methylation levels along human chromosome 1. *Epigenetics Chromatin*. 2009; 2 (1): 7.
  28. Christensen BC, et al. Aging and environmental exposures alter tissue-specific DNA methylation dependent upon CPG island context. *PLoS Genet*. 2009; 5 (8): e1000602.
  29. Ma X, Chen J, Tian Y. Pregnane X receptor as the sensor and effector in regulating epigenome. *J Cell Physiol*. 2015; 230 (4): 752–7.
  30. Peters AH, et al. Histone H3 lysine 9 methylation is an epigenetic imprint of facultative heterochromatin. *Nat Genet*. 2002; 30 (1): 77–80.
  31. Vakoc CR, et al. Histone H3 lysine 9 methylation and HP1 $\gamma$  are associated with transcription elongation through mammalian chromatin. *Mol Cell*. 2005; 19 (3): 381–91.
  32. Tilgner H. et al. Nucleosome positioning as a determinant of exon recognition. *Nat Struct Mol Biol*. 2009; 16 (9): 996–1001.
  33. Laurent L, et al. Dynamic changes in the human methylome during differentiation. *Genome Res*. 2010; 20 (3): 320–31.
  34. Hou Lifang, et al. Environmental Chemical Exposures and Human Epigenetics. *Int J Epidemiol*. 2012; 41 (1): 79–105.
  35. Simmons R. Perinatal Programming of Obesity. *Semin Perinatol*. 2008; 32 (5): 371–4.
  36. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: Evolution, development, and patterns of disease. *Science*. 2004; 305 (691): 1733–6.
  37. Derghal A, et al. An emerging role of micro-RNA in the effect of the endocrine disruptors. *Front Neurosci*. 2016; 10: 318.
  38. Doherty LF, et al. In utero exposure to diethylstilbestrol (DES) or

- bisphenol-A (BPA) increases EZH2 expression in the mammary gland: An epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. *Horm Cancer*. 2010; 1 (3): 146–55.
39. Ernst J, Kellis M. Discovery and characterization of chromatin states for systematic annotation of the human genome. *Nat Biotechnol*. 2010; 28 (8): 817–25.
  40. LeBaron MJ, et al. Epigenetics and chemical safety assessment. *Mutat Res*. 2010; 705 (2): 83–95.
  41. Jay IG, et al. What Do We Need to Know Prior to Thinking About Incorporating an Epigenetic Evaluation Into Safety Assessments? *Toxicol Sci*. 2010; 116 (2): 375–81.
  42. Wild L, et al. In vitro transformation of mesenchymal stem cells induces gradual genomic hypomethylation. *Carcinogenesis*. 2010; 31(10): 1854–62.
  43. He Y, et al. Spatiotemporal DNA methylome dynamics of the developing mouse fetus: 7818. *Nature*. 2020; 583 (7818): 752–9.
  44. Anway M, Cupp A, Uzumcu M. Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility. *Science*. 2005; 308 (5727): 1466–9.
  45. Anway MD, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology*. 2006; 147 (6 Suppl): S43–9.
  46. Crews D, et al. Transgenerational epigenetic imprints on mate preference. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (14): 5942–6.
  47. Guerrero-Bosagna CM, Skinner MK. Epigenetic transgenerational effects of endocrine disruptors on male reproduction. *Semin Reprod Med*. 2009; 27 (5): 403–8.
  48. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (32): 13056–61.
  49. Rosenfeld CS, et al. Maternal exposure to bisphenol A and genistein has minimal effect on A v/a offspring coat color but favors birth of agouti over nonagouti mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (2): 537–42.
  50. Udvardi AJ, Linney E. Windows into development: Historic, current, and future perspectives on transgenic zebrafish. *Dev Biol*. 2003; 256 (1): 1–17.
  51. Krauss V, Reuter G. DNA Methylation in drosophila—a critical evaluation. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2011; 101: 177–91.
  52. Se K, et al. Sperm Epimutation Biomarkers of Obesity and Pathologies Following DDT Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Disease. *Environ Epigenet*. 2019; 5 (2): dvz008
  53. Skrijabin NA, i dr. Metody issledovaniya metilirovaniya DNK: vozmozhnosti i perspektivy ispol'zovaniya v onkologii. *Sibirskij Onkologicheskij Zhurnal*. 2013; 6. Russian.
  54. Pandey M, Shukla S, Gupta S. Promoter demethylation and chromatin remodeling by green tea polyphenols leads to re-expression of GSTP1 in human prostate cancer cells. *Int J Cancer*. 2010; 126 (11): 2520–33.
  55. Fang M, Chen D, Yang CS. Dietary Polyphenols May Affect DNA Methylation. *J Nutr*. 2007; 137 (1 Suppl): 223S–228S.
  56. Won JL, Shim JY, Zhu BT. Mechanisms for the inhibition of DNA methyltransferases by tea catechins and bioflavonoids. *Mol Pharmacol*. 2005; 68 (4): 1018–30.
  57. Gao Z, et al. Promoter demethylation of WIF-1 by epigallocatechin-3-gallate in lung cancer cells. *Anticancer Res*. 2009; 29 (6): 2025–30.
  58. FDA Approval Summary: Vorinostat for Treatment of Advanced Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2007; 12 (10): 1247–52.
  59. Bubna AK. Vorinostat — An Overview. *Indian J Dermatol*. 2015; 60 (4): 419.
  60. Beaver LM, et al. 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012; 263 (3): 345–51.
  61. Goon P, Sonnex C, Jani P, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008; 265: 147–51.
  62. Rajendran P, et al. Dietary phytochemicals, HDAC inhibition, and DNA damage/repair defects in cancer cells. *Clin Epigenetic*. 2011; 3 (1): 4.
  63. Zhang WW, Feng Z, Narod SA. Multiple therapeutic and preventive effects of 3,3'-diindolylmethane on cancers including prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Biomed Res*. 2014; 28 (5): 339–48.
  64. Fan S, et al. DIM (3,3'-diindolylmethane) confers protection against ionizing radiation by a unique mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (46): 18650–5.
  65. Lyn-Cook BD, Mohammed SI, et al. Gender differences in gemcitabine (Gemzar) efficacy in cancer cells: effect of indole-3-carbinol. *Anticancer Res*. 2010; 30 (12): 4907–13.
  66. Auburn KJ, et al. Lifespan Is Prolonged in Autoimmune-Prone (NZB/NZW) F1 Mice Fed a Diet Supplemented with Indole-3-Carbinol. *J Nutr Oxford Academic*. 2003; 133 (11): 3610–3.
  67. Italiano A, et al. Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (5): 649–59.
  68. Campbell CT, et al. Mechanisms of Pinometostat (EPZ-5676) Treatment-Emergent Resistance in MLL-Rearranged Leukemia. *Mol Cancer Ther*. 2017; 16 (8): 1669–79.
  69. Siu LL, Rasco DW, Vinay SP, et al. METEOR-1: a phase I study of GSK3326595, a first-in-class protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) inhibitor, in advanced solid tumours. *Ann Oncol*. 2019; 30 (Suppl 5): v159–v193.
  70. Claus R, Lübbert M. Epigenetic targets in hematopoietic malignancies. *Oncogene*. 2003; 22 (42): 6489–96.
  71. Pogribny IP, Tryndyak VP, Boureiko A, Melnyk S, Bagnyukova TV, Montgomery B, et al. Mechanisms of peroxisome proliferator-induced DNA hypomethylation in rat liver. *Mutat Res*. 2008; 644 (1–2): 17–23.
  72. Niculescu MD, Zeisel SH. Diet, methyl donors and DNA methylation: interactions between dietary folate, methionine and choline. *J Nutr*. 2002; 132 (8 Suppl): 2333S–5S.
  73. Verma S, et al. Computational approaches in epitope design using DNA binding proteins as vaccine candidate in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Genet Evol*. 2020; 83: 1348–1567.



## ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ПРОФЕССИЙ ВЫСОКОГО РИСКА

Н. В. Микрюкова<sup>1</sup> ✉, Н. М. Калинина<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Совокупность неблагоприятных факторов условий труда пожарных и спасателей требует контроля за состоянием их здоровья. В обзоре представлены варианты крапивницы, наиболее часто встречающиеся у представителей профессий высокого риска, такие как холинергическая крапивница, пищевая анафилаксия и крапивница, вызванная физической нагрузкой, холодовая, стрессиндуцированная крапивница. Сделан анализ опубликованных результатов исследований до 2020 г. и обсуждены возможные механизмы патогенеза хронической крапивницы.

**Ключевые слова:** крапивница, стресс, субстанция P, профессии высокого риска, спасатели

**Вклад авторов:** Н. В. Микрюкова — сбор информации, написание текста; Н. М. Калинина — редактирование и рецензирование

✉ **Для корреспонденции:** Наталья Васильевна Микрюкова  
ул. Оптиков, д. 54, г. Санкт-Петербург, 197345; natalya@mikryukov.info

**Статья получена:** 18.02.2021 **Статья принята к печати:** 02.03.2021 **Опубликована онлайн:** 15.03.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.006

## CHRONIC URTICARIA ASSOCIATED WITH HIGH-RISK OCCUPATIONS

Mikryukova NV<sup>1</sup> ✉, Kalinina NM<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup> St. Petersburg Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia

In their line of duty, firefighters and rescuers are exposed to a combination of adverse factors, which necessitates monitoring their health. This review covers the most common variants of urticaria associated with high-risk occupations, such as cholinergic urticaria, food-induced anaphylaxis and exercise-induced urticaria, cold and stress-induced urticaria. The analysis includes the relevant research results published up to 2020; the discussion outlines the possible pathogenesis mechanisms of chronic urticaria.

**Keywords:** urticaria, stress, substance P, high-risk occupations, rescuers

**Author contribution:** Mikryukova NV — information collection, manuscript authoring; Kalinina NM — editing and reviewing

✉ **Correspondence should be addressed:** Natalya V. Mikryukova  
Optikov, 54, St. Petersburg, 197345; natalya@mikryukov.info

**Received:** 18.02.2021 **Accepted:** 02.03.2021 **Published online:** 15.03.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.006

Рост числа аварийных ситуаций и катастроф приводит к необходимости увеличивать число спасателей и одновременно повышать требования к состоянию их здоровья. С целью обеспечения максимальной эффективности профессиональной деятельности большое значение приобретают мероприятия по сохранению здоровья спасателей для проведения работ в очагах возникновения чрезвычайных ситуаций (ЧС). Совокупность неблагоприятных факторов условий труда спасателей требует контроля за состоянием их здоровья [1].

Много проблем в работе спасателей связано с человеческим фактором (учетом особенностей, возможностей человека, в том числе и как личности) и физической подготовкой (состоянием сердечно-сосудистой и легочной систем); контакт с высокотоксичными веществами, например, при проведении дезинфекции в условиях пандемии. Помимо спасателей к экстремальным профессиям причисляют пожарных, летчиков, военнослужащих. Под профессиями высокого риска понимают опасные профессии, при которых на работника воздействуют вредные производственные факторы (химические, чрезмерные физические, биологические), что приводит к угрозе жизни и высокому риску развития соматической патологии. Психологические стрессы включают длительные периоды относительного бездействия, сопровождающиеся тревогой, высокую стрессовую нагрузку и стрессовые ситуации при спасательных операциях, что отражается в клинико-лабораторных показателях.

Показано, например, что пожарные подвержены риску депрессии и посттравматического стрессового расстройства [2].

В связи с тем что описание состояния иммунной системы спасателей не нашло должного отражения в отечественной литературе, были подвергнуты анализу данные о лицах, условия труда которых во многом совпадают с деятельностью спасателей Министерства чрезвычайных ситуаций (МЧС) России: полицейских в других странах, участвующих в ликвидации ЧС и тушении пожаров, а также спортсменов мирового класса. Данные о состоянии их здоровья отрывочны, оно обусловлено хроническим стрессом, влиянием химически активных веществ, повышенными или чрезмерными физическими нагрузками, недосыпанием, суточным режимом работы. В этой связи было решено в качестве сравнения использовать данные этих исследований, так как понимание иммунопатологических механизмов позволит профилировать, вовремя выявлять и устранять причину патологии.

Большинство исследований в области профессий высокого риска связано с патологией органов дыхания и с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Лишь небольшое число работ посвящено дерматологической патологии у спасателей. Так, в 2016 г. было показано, что у молодых людей, выполняющих работу с высоким риском, часто встречаются кожные симптомы [3]. Наряду с дерматитами описаны различные виды крапивниц.



К хронической крапивнице относят группу заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотеклов длительностью более 6 недель. В мире этим заболеванием страдает 1–3% населения, женщины — в 2 раза чаще мужчин [4]. Хроническую крапивницу подразделяют на спонтанную, без очевидных триггеров, и индуцированную, когда триггером могут быть физические и химические раздражители. Физические включают в себя давление (при крапивнице с отсроченным давлением), облучение (при солнечной крапивнице), трение (при симптоматическом дермографизме), температуру (при холодовой и тепловой крапивнице) и вибрации (при вибрационном ангионевротическом отеке). Химическими триггерами могут быть вода (аквагенная крапивница), пот (при холинергической крапивнице) и другие химические соединения (при контактной крапивнице) [5]. Дифференциальная диагностика необходима при заболеваниях, исторически относившихся к крапивнице, и синдромах, включающих крапивницу/ангиоотек, таких как пигментная крапивница (мастоцитоз), уртикарный васкулит, брадикинин-опосредованный ангиоотек, анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой, и некоторые аутовоспалительные синдромы [4]. Однако, поскольку симптомы некоторых из них появляются в детском возрасте, маловероятно, что пациенты с данной патологией выберут своей профессией такой вид деятельности. Возможно подразделение в зависимости от причинного фактора, например, псевдоаллергические, стрессиндуцированные крапивницы.

Для большинства хронических крапивниц нет достоверных данных о распространенности заболеваемости. Хроническая индуцированная крапивница встречается у 0,5% населения, но до 70% пациентов испытывают системные реакции, включая анафилаксию в тяжелых случаях [5]. В литературе частота встречаемости некоторых видов индуцированной крапивницы представлена следующим образом: холинергическая крапивница — 4–11,2% населения, холодовая крапивница — треть всех случаев индуцированной крапивницы [6].

### Крапивница, вызываемая физической нагрузкой

Холинергическая крапивница (ХК) возникает при повышении температуры тела при физической нагрузке, нахождении в душном помещении, горячей ванне, на фоне стресса и имеет характерные клинические проявления, однако точный патогенетический механизм остается не полностью понятным. Классифицированы четыре подтипа: ХК с поральной окклюзией; ХК с приобретенным генерализованным гипогидрозом; ХК с аллергией на пот; идиопатическая ХК [7].

Для понимания механизмов возникновения ХК некоторые авторы изучали роль гиперчувствительности к антигенам аутологичного пота в патогенезе хронической ХК [8, 9]. В 2010 г. в экспериментальной работе с использованием перевиваемой клеточной линии ТК LAD2 было обнаружено, что ацетилхолин дозозависимо индуцирует дегрануляцию, и выявлено нарушение экспрессии холинергических рецепторов мускарина 3 (CHRM3). CHRM3 не экспрессируется в области анhidроза, но его экспрессия в небольшой степени сохраняется в гипогидротической области. В результате гистологического анализа обнаружен инфильтрат CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-клеток вокруг желез внутренней секреции в ангидротической области. Авторы предположили, что в гипогидротической

области кожи во время физической нагрузки происходит высвобождение ацетилхолина, который не улавливается рецепторами потовых желез полностью (как при нормальном потоотделении) и воздействует на соседние ТК, которые могут продуцировать гистамин в ответ на ацетилхолин, поскольку ТК в гипогидротической области экспрессируют CHRM3 [10].

Подтипы крапивницы, чаще всего наблюдаемые у спортсменов, представляют собой острые формы, вызванные физическими стимулами, такими как физические упражнения, температура, солнечный свет, вода или определенные уровни внешнего давления. ХК — наиболее распространенный тип физической крапивницы, наблюдаемой у спортсменов в возрасте до 30 лет [11].

К сожалению, у ряда пациентов помимо кожных высыпаний развивалась анафилаксия, бронхиальная обструкция. В первую очередь это касалось молодых людей, которые активно занимались тяжелыми физическими упражнениями, например военнослужащих [12].

Анафилаксия, вызванная физическими упражнениями, является специфической опасной для жизни реакцией, которая очень непредсказуемо происходит у восприимчивых людей с ХК [13]. Возникновение тяжелой гипотонии, обморока или отека гортани накладывает определенные ограничения на оптимальную производительность, если это происходит у лиц с экстремальными профессиями. Для контроля симптомов обычно эффективно лечение соответствующими лекарствами, однако последние часто имеют побочные эффекты, недопустимые в ситуациях высокого риска. В литературе описаны четыре случая ХК у летчиков ВВС США [13].

Другими авторами была проведена дифференциальная диагностика у лиц с дерматологическими и системными симптомами, вызванными физической нагрузкой, в частности между такими состояниями, как ХК и анафилаксия, вызванная физической нагрузкой. В обоих случаях триггером для возникновения симптомов была дегрануляция ТК с выделением вазоактивных веществ. Индуцированные физической нагрузкой анафилаксию и ХК дифференцировали на основе морфологии крапивницы, воспроизводимости, прогрессирования анафилаксии и реакции на пассивное согревание. Диагноз ставили после тщательного анамнеза и изучения морфологии поражений. Лечение острых эпизодов анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, включало прекращение физической нагрузки, назначение адреналина и антигистаминных препаратов. Дальнейшая тактика требовала изменения или воздержания от физических упражнений, предотвращения сопутствующих факторов и профилактического использования таких лекарств, как антигистаминные препараты и стабилизаторы ТК [14].

Встречаются случаи пищевой анафилаксии и крапивницы, вызванной физической нагрузкой. Это редкое заболевание, при котором постприанциальные упражнения вызывают анафилаксию. В одном из обзоров представлены определение, этиология и патогенетические механизмы, лежащие в основе этого заболевания [15]. В нем сообщалось про ряд пищевых продуктов, включая пшеницу, яйца, курицу, креветок, моллюсков, орехи, фрукты и овощи, способных вызвать данную патологию, а также о том, что физические упражнения после приема пищи могут стимулировать высвобождение медиаторов из IgE-зависимых ТК, что приводит к крапивнице и анафилаксии при превышении определенного порогового уровня физической нагрузки. Более того, высокая интенсивность

физических упражнений чаще провоцирует приступ, чем упражнения низкой интенсивности и частоты. Некоторые другие факторы, такие как физический и психический стресс, усталость, сухой воздух, недостаточный сон, насморк, влажная погода и низкая температура, усиливают анафилаксию. По некоторым данным, интенсивные и продолжительные упражнения способствовали превращению лимфоцитов Th1 в лимфоциты Th2, с увеличением продукции Th2-цитокинов. Однако точный патогенез, лежащий в основе анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, неизвестен. Было высказано предположение, что физические упражнения снижают порог дегрануляции ТК. Другое исследование показало, что физические упражнения нарушают пищеварение и употребление пищи с большим количеством аллергенов, приводят к увеличению концентрации аллергенных белков в крови и к IgE-опосредованной сенсibilизации ТК. Последующее употребление аллергенной пищи приводило к дегрануляции ТК, высвобождению гистамина, развитию крапивницы, ангионевротического отека, снижению артериального давления и обмороку [15].

Существуют некоторые состояния, которые модулируют возникновение анафилаксии в качестве сопутствующих или потенцирующих факторов, действие которых приводит к запуску анафилаксии при незначительных дозах аллергена. Чаще всего описываемыми факторами анафилаксии оказываются физические упражнения, употребление алкоголя, некоторые продукты питания, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и сопутствующие инфекционные заболевания [16].

В одном из исследований выполняли постановку кожных проб с пищевыми аллергенами, предполагая IgE-опосредованный механизм заболевания. Однако ряд пациентов страдал от анафилаксии, независимо от употребляемой пищи, которая усиливалась при дополнительных физических упражнениях [17].

При обследовании пациентов с хронической крапивницей, связанной с физической нагрузкой, авторы другой работы наблюдали различные клинические симптомы [18]. У одних пациентов развивался только периорбитальный ангионевротический отек; у других — гигантская крапивница, хрипы и гипотония; у третьих — ХК. Пациенты только с кожными или подкожными проявлениями имели нормальный уровень гистамина в плазме. Уровни компонентов комплемента (C3, C4) оставались нормальными при всех формах крапивницы. Повышенный уровень гистамина в плазме обнаруживали только тогда, когда одновременно возникали системные симптомы, такие как гипотония [18].

В другом исследовании у одних пациентов с ХК и анафилаксией были выявлены признаки активации альтернативного пути комплемента, в то время как у других пациентов наблюдалась форма, которая вначале представляла собой ХК и затем прогрессировала до ангионевротического отека и сосудистого коллапса. Уровень гистамина в плазме был повышен во время анафилаксии, но никаких признаков активации комплемента обнаружено не было [19].

В исследовании [20] авторы представили физические проявления двух похожих состояний. Первое — ХК, т. е. хроническая крапивница, вызванная повышенной температурой тела. Второе — анафилаксия, вызванная физическими упражнениями. Анафилаксия может быть идиопатической, результатом воздействия определенного триггера (пища, лекарства или укусы насекомых) или

вызванной физической нагрузкой. Холинергическую крапивницу вызывают физические упражнения, повышение температуры тела, сильные эмоции, прием горячей или острой пищи или принятие душа с горячей водой. Заболевание характеризуется генерализованным покраснением кожи, крапивницей (волдырь 2–4 мм, окруженный эритемой) и зудом. Многие пациенты отмечают покалывание, зуд или жжение кожи перед появлением волдырей. По мере развития реакции макулы могут объединяться, образуя большие области эритемы, которые становятся все труднее распознать как крапивницу. Поражения появляются в любом месте на теле, но обычно они начинаются на туловище и шее и распространяются дистально, затрагивая лицо и конечности. В редких случаях прогрессирование крапивницы включает такие системные симптомы, как гипотензия, ангионевротический отек и бронхоспазм. Крапивница проявляется через 6 мин после начала физической нагрузки. Симптомы нарастают в течение 12–25 мин. Патогенез был связан с повышенным уровнем гистамина в сыворотке крови во время приступа. Была описана группа пациентов с аллергией I типа на собственный пот. Двадцать пациентов прошли аутологическое тестирование пота и продемонстрировали немедленную кожную реакцию. Подгруппа пациентов с симптомами, свидетельствующими о ХК, имела аллергическую крапивницу, которая проявлялась только при потении. Крапивница и анафилаксия, вызванные физическими упражнениями, начинались в течение 45 мин после начала упражнений. Основные симптомы, помимо крапивницы, включали бронхоспазм, ларингоспазм и/или сосудистый коллапс. Другими симптомами были внезапная усталость, ощущение жара, приливы крови, внезапный зуд, желудочно-кишечные расстройства, сдавливание горла, изменения голоса и проблемы с дыханием. В отличие от ХК размер волдыря достигал 10–15 мм. При отсутствии контроля крапивница, бронхоспазм и отек дыхательных путей прогрессировали до сосудистого коллапса. Патогенез был обусловлен внезапным высвобождением медиаторов базофилов и ТК, что подтверждалось повышением уровня триптазы в сыворотке крови. У пациентов со временем было отмечено развитие толерантности к физической нагрузке (уменьшение частоты приступов). Объяснение состоит в том, что со временем физические упражнения приводят к уменьшению воспалительного ответа лейкоцитов и снижению высвобождения провоспалительных цитокинов, а также к снижению регуляции экспрессии *toll*-подобных рецепторов 4 на поверхности иммунных клеток. Именно эти механизмы снижали системный иммунный ответ на физические упражнения [20].

В другой работе при анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, возникали анафилактические симптомы (кожные, респираторные, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые) после физической активности. Примерно в трети случаев идентифицировали кофакторы, такие как потребление пищи, температура (теплая или холодная) и лекарственные средства (особенно нестероидные противовоспалительные препараты). Были постулированы некоторые патофизиологические механизмы, такие как увеличение/изменение проницаемости слизистой желудочно-кишечного тракта, изменение уровня тканевой трансглутаминазы, способствующей перекрестному связыванию IgE, повышенная продукция цитокинов, перераспределение крови во время физических упражнений, приводящее к измененной

дегрануляции ТК, изменения в кислотно-щелочном балансе и сенсибилизация к омега-5-глиадину пшеницы (O5G) [21]. В 2020 г. были представлены исследования аллергии на O5G. У пациентов, имеющих диагноз «идиопатическая крапивница и анафилаксия», была диагностирована сенсибилизация к O5G. Физические упражнения оказались наиболее распространенным кофактором в обеих группах, за ними следовали алкоголь и нестероидные противовоспалительные препараты [22].

### Холодовая крапивница

Не меньший интерес представляет холодовая крапивница. Распространенность холодовой крапивницы составляет 0,05% от всей популяции [23]. Ключевым патофизиологическим механизмом возникновения хронической индуцированной крапивницы является активация ТК кожи. Предполагается, что фактором активации ТК кожи при хронических индуцированных крапивницах служит образование аутоантигенов под действием физических факторов [24]. В ранних исследованиях случаев холодовой крапивницы показано локальное высвобождение гистамина вследствие стимуляции холодом [25].

Холодовая крапивница характеризуется возникновением волдырей и ангиоотеков после воздействия холода. По данным ретроспективного анализа, средний температурный порог у пациентов с холодовой крапивницей составлял  $13,7 \pm 6,0$  °C (4–26 °C) [26]. Возможно развитие анафилаксии при купании в водоемах. К атипичным холодовым крапивницам относят атипичную приобретенную холодовую крапивницу, замедленную холодовую крапивницу, холодовый дермографизм, холодовую холинергическую крапивницу и системную атипичную холодовую крапивницу. Выделяют первичную и вторичную холодовую крапивницу. Возможными причинами вторичной холодовой крапивницы являются системные заболевания, моноклональная (IgG) или смешанная (IgG/IgM, IgG/IgA) криоглобулинемия, вирусные, бактериальные инфекции, паразитарные инвазии, васкулиты [27].

### Крапивница, индуцированная псевдоаллергенами

Существует взаимосвязь хронической крапивницы и псевдоаллергенов. Псевдоаллергены — это низкомолекулярные соединения, которые могут соединяться с рецептором X2, связанным с G-белком на мембране ТК, и снижать порог для других факторов, чтобы полностью активировать ТК для высвобождения медиаторов. Небольшой размер этих молекул делает невозможным непосредственное связывание IgE, и нет никаких доказательств того, что они действуют как гаптены. Тем не менее показано повышение проницаемости слизистой стенки кишечника под влиянием псевдоаллергенов и эффективности диеты с их низким содержанием [28].

### Стрессиндуцированная крапивница

Ноцицепторные нейроны обладают многими из тех же путей молекулярного распознавания опасности, что и иммунные клетки, и в ответ на опасность периферическая нервная система напрямую связывается с иммунной системой, образуя интегрированный защитный механизм. Плотная сеть иннервации сенсорных и вегетативных волокон в периферических тканях и высокая скорость

нейронной трансдукции обеспечивают быструю локальную и системную нейрогенную модуляцию иммунитета. Периферические нейроны играют также важную роль в иммунной дисфункции при аутоиммунных и аллергических заболеваниях [29].

ТК кожи человека тесно связаны с сенсорными нервными окончаниями, которые высвобождают нейропептиды при антидромной стимуляции физическими или химическими раздражителями и стрессом. Недавно было вновь предложено сфокусироваться на роли субстанции P (SP) в развитии хронической крапивницы [30]. SP участвует в активации и дегрануляции ТК. В свою очередь, медиаторы ТК гистамин и триптаза могут активировать сенсорные нервы, поддерживая взаимодействие между ТК и сенсорными волокнами при воспалении кожи, вызванном ТК. Согласно современным данным, биологическая активность SP может проявляться не только через Neurokinin-1 receptor (NK-1), но и через Mas-рецепторы, связанные с G-белком (Mas-related G-proteincoupledreceptormember X2, или MRGPRX2), и вызывать активацию ТК. Было обнаружено, что MRGPRX2 активируется в коже пациентов с тяжелой хронической крапивницей [31]. Отмечено, что постоянные стрессовые ситуации и инфекционные процессы у пациентов, страдающих хронической крапивницей, могут активировать ТК путем активации нескольких нейропептидов и антимикробных белков защиты хозяина, действующих через MRGPRX2 [28].

Многие авторы подтверждают вовлечение SP в патогенез крапивницы, основанный на способности SP вызывать зуд кожи и ангиоотек, вызывать дегрануляцию ТК и базофилов и действовать как сенсибилизатор ТК, усиливая их чувствительность к различным триггерам [32]. Недавние исследования на пациентах с крапивницей показали, что циркулирующие уровни SP значительно повышены в соответствии с тяжестью заболевания [33], а также увеличено число циркулирующих SP-положительных базофилов [34]. Было показано, что SP вызывает дегрануляцию у базофилов, полученных от пациентов с хронической крапивницей. Кроме того, SP может участвовать в псевдоаллергических реакциях и действовать как фактор, высвобождающий гистамин у пациентов с крапивницей.

Еще в 2004 г. было показано, что высвобождение нейропептидов из сенсорного нерва вызвано повышением концентрации цитозольного  $Ca^{2+}$  [35]. Кожные сенсорные нервы экспрессируют Mas-рецепторы G-связанных белков (MRGPR) в дополнение к управляемым напряжением Ca-каналам, активация которых увеличивает концентрацию цитозольного  $Ca^{2+}$ . MRGPR вовлечены в гистамин-независимые пути зуда. Их активация на ТК вызывает сильный зуд, который впоследствии приводит к разрушению клеток кожи и прогрессированию воспалительного процесса в коже [36].

Кроме того, катионные каналы, экспрессируемые на сенсорных нервных окончаниях, включают некоторые каналы TRP (от англ. *transient receptor potential channel*), которые участвуют в высвобождении нейропептидов. При воздействии на них начинается приток  $Ca^{2+}$  и высвобождаются нейропептиды, такие как SP и CGRP (от англ. *calcitonin gene-related peptide*), за которыми следует нейрогенное воспаление. TRP-опосредованный приток  $Ca^{2+}$  в кожу может регулировать экспрессию провоспалительных цитокиновых генов, действуя на иммунные клетки, в дополнение к высвобождению

нейропептидов. Помимо сенсорного нерва, TRPV1 обнаруживается и в клетках кожи, функционирующих в качестве сенсора боли на химические раздражители, включая кератиноциты, ТК, дендритные клетки, себоциты, дермальные кровеносные сосуды, волосные фолликулы и потовые железы [27]. В эндотелиальных клетках и клетках гладких мышц TRPV1-опосредованный приток  $\text{Ca}^{2+}$  вызывает вазодилатацию, выделяя оксид азота (NO). Между тем, TRPA1 представляет собой неселективный канал  $\text{Ca}^{2+}$ , который реагирует на ощущение холода ( $< 17^\circ\text{C}$ ), в отличие от TRPV1. TRPA1 локализуется примерно в 60–75% сенсорных С-волокон, которые также являются TRPV1-позитивными. Местное применение cinnamaldehyde, агониста TRPA1, в коже человека вызывает значительное усиление ощущения зуда, что позволяет предположить центральную роль TRPA1 в механизме зуда [37]. В исследованиях изучалась роль TRPA1 в хроническом воспалении кожи. Считается, что каналы TRP, особенно TRPA1, действуют как «привратник», который опосредует передачу цитокинового кожного воспаления в сенсорную нервную активацию [38].

Немало внимания уделялось связи крапивницы с высокой распространенностью депрессии, тревоги, плохим качеством сна. Исследование TatTS подтвердило более высокие уровни депрессии и тревоги у лиц с хронической крапивницей [19]. Показано негативное влияние крапивницы на качество жизни и работоспособность [36].

Изучение экспрессии белка-переносчика серотонина в коже пациентов с хронической спонтанной крапивницей и его связи с депрессией и тревогой показало роль белка-переносчика серотонина (SERT) в патофизиологии воспалительных заболеваний кожи. У пациентов с хронической крапивницей экспрессия SERT была выше по сравнению с контрольной группой [39]. Появляется все больше свидетельств того, что продолжающийся стресс продлевает и усугубляет течение хронической крапивницы.

Показано, что базофилы пациентов с хронической крапивницей активируют АКТГ и его рилизинг-фактор [40]. Повышение NLRP-3-воспаления было продемонстрировано при депрессии и стрессе, что доказывает связь между психологическими факторами и обострением крапивницы в результате эмоционального стресса [41].

Продемонстрированы повышение уровня С-реактивного белка, интерлейкина 18 и значительное снижение базального кортизола у пациентов с хронической крапивницей в связи с тяжестью заболевания и стрессом. Таким образом, хронический стресс может способствовать формированию порочного круга в патогенезе крапивницы [42].

В связи с этим следует отметить, что стресс, приводящий к высвобождению нейропептидов сенсорных нервов, может изменить поведение клеток Лангерганса в дерме и иммунную систему кожи, направив иммунный ответ в сторону определенных Т-хелперных клеток. В частности, CGRP стимулирует клетки Th17 типа, способствуя усилению воспаления за счет рекрутирования Т-клеток и нейтрофилов [43].

Нейропептиды, такие как CGRP и VIP, могут активировать дендритные клетки в направлении Th2-типа

иммунного ответа и подавлять Th1-тип реагирования, стимулируя выработку определенных цитокинов, а также уменьшая или усиливая миграцию дендритных клеток в локальные лимфатические узлы [44, 45].

Учитывая, что сигнальные молекулы, высвобождаемые из периферических сенсорных нервных волокон, регулируют не только просвет мелких кровеносных сосудов, но и хемотаксис иммунных клеток, возвращение их в исходное состояние, созревание и активацию, становится ясно, что нейроиммунные взаимодействия гораздо более сложны [29].

### Особенности иммунного воспаления у спасателей и пожарных

Интенсивность труда профессиональных спасателей и продолжительность трудовой деятельности вносят свой вклад в развитие нарушений функции органов и систем. Согласно методическим рекомендациям по лабораторной диагностике соматической патологии у спасателей, сотрудников противопожарной службы, для иммунологических показателей характерны повышение относительного и абсолютного числа клеток с маркерами CD25, HLAII, CD95, уровня спонтанной продукции IL1 $\beta$ , увеличение абсолютного числа лимфоцитов, Т-клеток и Т-хелперов, сдвиг иммунного ответа в сторону Th2. Спонтанная продукция TNF, IL1 $\beta$  выше референсных значений, что способствует формированию хронического воспаления в отсутствие инфекционного возбудителя. Прогрессивное увеличение общего уровня иммуноглобулина Е, зависящее от стажа работы, свидетельствует о сенсибилизации организма спасателей ингаляционными и контактными аллергенами [1].

При исследовании параметров системного воспаления у пожарных выявлено, что концентрации IL8, VEGF и TNF $\alpha$  в сыворотке крови значительно выше после участия в пожаротушении, чем в периоды отдыха [46]. Повышенные уровни циркулирующих цитокинов после воздействия дыма стимулировали костный мозг [47] и инициировали системный воспалительный ответ в результате вдыхания дыма. IL8, являясь мощным стимулятором костного мозга, способствовал миграции нейтрофилов в легочную ткань [48]. Это усиливало и продляло нейтрофильное воспаление в бронхах, а также поддерживало системное воспаление в результате вдыхания дыма.

### Заключение

Представленный обзор литературы демонстрирует имеющиеся данные по механизмам возникновения хронических крапивниц, наиболее часто встречающихся у представителей профессий высокого риска. Формирование хронического воспаления в отсутствие инфекционного возбудителя не вызывает сомнений, а поиск информативных биомаркеров продолжается. Не подлежит сомнению роль SP в развитии воспалительного процесса, однако требуются дальнейшие исследования для уточнения его значимости. Понимание патогенетических механизмов иммунного воспаления позволит улучшить не только диагностику этих состояний, но и оптимизировать их профилактику.



## Литература

- Алексанин С. С., редактор. Лабораторная диагностика соматической патологии у спасателей, сотрудников федеральной противопожарной службы Государственной противопожарной службы МЧС России и участников ликвидации радиационных аварий (методические рекомендации), СПб.: ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России, 2015; 66 с.
- Guidotti TL, Clough TL. Occupational Health Concerns of Firefighting. *Annu Rev Public Health*. 1992; 13: 151–171.
- Aktas E, Esin MN. Skin disease symptoms and related risk factors among young workers in high-risk jobs. *Contact Dermatitis*. 2016; 75 (2): 96–105. PubMed PMID: 27271527.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R., Abdul Latiff A. H., Baker D, et al. The EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline for the definition and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73 (7): 1393–414.
- Martinez-Escala M, Curto-Barredo L, Carnero L, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a prospective observational one-year study. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95 (3): 278–82.
- Maurer M, Hawro T, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F et al. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria. *Allergy*. 2019; 74 (12): 2550–3.
- Nakamizo S, Kurosawa M, Sawada Y, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K. A Case of Cholinergic Urticaria Associated With Acquired Generalized Hypohidrosis and Reduced Acetylcholine Receptors: Cause and Effect? *Clin Exp Dermatol*. 2011; 36 (5): 559–60.
- Bito T, Sawada Yu, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergology International*. 2012; 61: 539–544.
- Stephansson E, Koskimies S, Lokki ML. Exercise-induced Urticaria and Anaphylaxis. *Acta Derm Venereol*. 1991; 71 (2): 138–42.
- Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Fukamachi S, Kabashima R, Sugita K, et al. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol*. 2010; 130: 2683–6.
- Tlougan BE, Mancini AJ, Mandell JA, Cohen DE, Sanchez MR. Skin conditions in figure skaters, ice-hockey players and speed skaters: part II — cold-induced, infectious and inflammatory dermatoses. *Sports Med*. 2011; 41 (11): 967–84.
- Handfield KS, Dolan CK, Kaplan M. Cholinergic Urticaria With Anaphylaxis: Hazardous Duty of a Deployed US Marine. *Cutis*. 2015; 95 (4): 241–3.
- Whinnery JE, Anderson GK. Environmentally Induced Cholinergic Urticaria and Anaphylaxis. *Aviat Space Environ Med*. 1983; 54 (6): 551–3.
- Hosey RG, Carek PJ, Goo A. Exercise-induced Anaphylaxis and Urticaria. *Am Fam Physician*. 2001; 64 (8): 1367–72.
- Kim ChW, Figueroa A, Park ChH, Kwak YS, Kim KB, Seo DY, et al. Combined effects of food and exercise on anaphylaxis. *Nutr Res Pract*. 2013; 7 (5): 347–51.
- Zogaj D, Ibranjic A, Hoxha M. Exercise-induced Anaphylaxis: the Role of Cofactors. *Mater Sociomed*. 2014; 26 (6): 401–4.
- Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001; 125: 264–72.
- Lewis J, Lieberman P, Treadwell G, Erffmeyer J. Exercise-induced Urticaria, Angioedema and Anaphylactoid Episodes. *J Allergy Clin Immunol*. 1981; 68 (6): 432–37.
- Tat TS. Higher levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 115–20.
- Montgomery SL. Cholinergic Urticaria and Exercise-Induced Anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep*. 2015; 14 (1): 61–63.
- Pravettoni V, Incorvaia C. Diagnosis of Exercise-Induced Anaphylaxis: Current Insights. *J Asthma Allergy*. 2016; 9: 191–98.
- Li Ph H, Thomas I, Wong JCh, Rutkowski K, Lau C. Differences in omega-5-gliadin Allergy: East Versus West, Asia Pac Allergy. 2020; 10 (1): 5.
- Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Viera Dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32 (3): 241–5.
- Борзова Е. Ю. Диагностика хронических индуцированных крапивниц. *Российский аллергологический журнал*. 2019; 16 (2): 5–13.
- Andersson T, Wardell K, Anderson C. Human in vivo cutaneous microdialysis: estimation of histamine release in cold urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1995; 75 (5): 343–7.
- Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan C. EH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias — The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016; 71 (6): 780–802. DOI: 10.1111/all.12884.
- Stander S, Moormann C, Schumacher M, Buddenkotte J, Artuc M, Shpacovitch V, et al. Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures. *Experimental dermatology*. 2004; 13 (3): 129–39.
- Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019; 15: 56. PubMed PMID: 31528163.
- Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol*. 2018; 40 (3): 249–59.
- Vena GA, Cassano N, Leo ED, Calogiuri GF, Nettis E. Focus on the role of substance P in chronic urticaria. *Clinical and Molecular Allergy*. 2018; 16: 24.
- Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 622–33.
- Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7: 1.
- Metz M, Krull C, Hawro T, Saluja R, Groffik A, Stanger C, et al. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol*. 2014; 134: 2833–6.
- Zheng W, Wang J, Zhu W, Xu C, He S. Upregulated expression of substance P in basophils of the patients with chronic spontaneous urticaria: induction of histamine release and basophil accumulation by substance P. *Cell Biol Toxicol*. 2016; 32: 217–28.
- Jans R, Sartor M, Jadot M, Poumay Y. Calcium entry into keratinocytes induces exocytosis of lysosomes. *Archives of dermatological research*. 2004; 296 (1): 30–41.
- Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp MM, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 115 (4): 306–11.
- Hojland CR, Andersen HH, Poulsen JN, Arendt-Nielsen L, Gazerani P. A human surrogate model of itch utilizing the TRPA1 agonist trans-cinnamaldehyde. *Acta DermatoVenereologica*. 2015; 95 (7): 798–803.
- Gouin O, L'Herondelle K, Lebonvallet N, Le Gall-Ianotto C, Sakka M, Buhe V, et al. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein & Cell*. 2017; 8 (9): 644–61.
- Zabolinejad N, Molkara S, Bakhshodeh B, Ghaffari-Nazari H, Khoshkhui M. The Expression of Serotonin Transporter Protein in the Skin of Patients With Chronic Spontaneous Urticaria and Its Relation With Depression and Anxiety. *Arch Dermatol Res*. 2019; 311 (10): 825–31.
- Dyke SM, Carey BS, Kaminski ER. Effect of stress on basophil function in chronic idiopathic urticaria. *ClinExp Allergy*. 2008; 38 (1): 86–92.
- Kaufmann FN, Costa AP, Ghisleni G, Diaz AP, Rodrigues ALS, Peluffo H, et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings. *Brain Behav Immun*. 2017; 64: 367–83.
- Varghese R, Hui-Chan CWY, Bhatt T. Reduced Cognitive-Motor Interference on Voluntary Balance Control in Older Tai Chi



- Practitioners, *J GeriatrPhysTher*. Oct-Dec 2016; 39 (4): 190–9.
43. Ding W, Stohl LL, Xu L, Zhou XK, Manni M, Wagner JA, et al. Calcitonin gene-related peptide-exposed endothelial cells bias antigen presentation to CD4+ T cells toward a Th17 response. *J Immunol*. 2016; 196 (5): 2181–94.
  44. Mikami N, et al. Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of cutaneous immunity: effect on dendritic cell and T cell functions. *J Immunol*. 2011; 186: 6886–93.
  45. Jimeno R, et al. Effect of VIP on the balance between cytokines and master regulators of activated helper T cells. *Immunol Cell Biol*. 2011; 90: 178–86.
  46. Gianniou N, Giannakopoulou C, Dima E, Kardara M, Katsaounou P, Tsakatikas A, et al. Acute Effects of Smoke Exposure on Airway and Systemic Inflammation in Forest Firefighters. *J Asthma Allergy*. 2018; 11: 81–88.
  47. Goto Y, Ishii H, Hogg JC, Shih C-H, Yatera K, Vincent R, et al. Particulate Matter Air Pollution Stimulates Monocyte Release from the Bone Marrow. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004; 170 (8): 891–7.
  48. Terashima T, English D, Hogg JC, van Eeden SF. Release of polymorphonuclear leukocytes from the bone marrow by interleukin-8. *Blood*. 1998; 92 (3): 1062–9.
- ## References
1. Aleksanin SS, redaktor. Laboratornaja diagnostika somaticheskoy patologii u spasatelej, sotrudnikov federal'noj protivopozharnoj sluzhby Gosudarstvenoj protivopozharnoj sluzhby MChS Rossii i uchastnikov likvidacii radiacionnyh avarij (metodicheskie rekomendacii), SPb.: VCJeRM im. A. M. Nikiforova MChS Rosiii, 2015; 66 s. Russian.
  2. Guidotti TL, Clough TL. Occupational Health Concerns of Firefighting. *Annu Rev Public Health*. 1992; 13: 151–171.
  3. Aktas E, Esin MN. Skin disease symptoms and related risk factors among young workers in high-risk jobs. *Contact Dermatitis*. 2016; 75 (2): 96–105. PubMed PMID: 27271527.
  4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R., Abdul Latiff A. H., Baker D, et al. The EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline for the definition and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73 (7): 1393–414
  5. Martinez-Escala M, Curto-Barredo L, Carnero L, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a prospective observational one-year study. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95 (3): 278–82.
  6. Maurer M, Hawro T, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F et al. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria. *Allergy*. 2019; 74 (12): 2550–3.
  7. Nakamizo S, Kurosawa M, Sawada Y, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K. A Case of Cholinergic Urticaria Associated With Acquired Generalized Hypohidrosis and Reduced Acetylcholine Receptors: Cause and Effect? *Clin Exp Dermatol*. 2011; 36 (5): 559–60.
  8. Bito T, Sawada Yu, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergology International*. 2012; 61: 539–544.
  9. Stephansson E, Koskimies S, Lokki ML. Exercise-induced Urticaria and Anaphylaxis. *Acta Derm Venereol*. 1991; 71 (2): 138–42.
  10. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Fukamachi S, Kabashima R, Sugita K, et al. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol*. 2010; 130: 2683–6.
  11. Tlougan BE, Mancini AJ, Mandell JA, Cohen DE, Sanchez MR. Skin conditions in figure skaters, ice-hockey players and speed skaters: part II — cold-induced, infectious and inflammatory dermatoses. *Sports Med*. 2011; 41 (11): 967–84.
  12. Handfield KS, Dolan CK, Kaplan M, Cholinergic Urticaria With Anaphylaxis: Hazardous Duty of a Deployed US Marine. *Cutis*. 2015; 95 (4): 241–3.
  13. Whinnery JE, Anderson GK. Environmentally Induced Cholinergic Urticaria and Anaphylaxis. *Aviat Space Environ Med*. 1983; 54 (6): 551–3.
  14. Hosey RG, Carek PJ, Goo A. Exercise-induced Anaphylaxis and Urticaria. *Am Fam Physician*. 2001; 64 (8): 1367–72.
  15. Kim ChW, Figueroa A, Park ChH, Kwak YS, Kim KB, Seo DY, et al. Combined effects of food and exercise on anaphylaxis. *Nutr Res Pract*. 2013; 7 (5): 347–51.
  16. Zogaj D, Ibrarji A, Hoxha M. Exercise-induced Anaphylaxis: the Role of Cofactors. *Mater Sociomed*. 2014; 26 (6): 401–4.
  17. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001; 125: 264–72.
  18. Lewis J, Lieberman P, Treadwell G, Erffmeyer J. Exercise-induced Urticaria, Angioedema and Anaphylactoid Episodes. *J Allergy Clin Immunol*. 1981; 68 (6): 432–37.
  19. Tat TS. Higher levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria. *Med SciMonit*. 2019; 25: 115–20.
  20. Montgomery SL. Cholinergic Urticaria and Exercise-Induced Anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep*. 2015; 14 (1): 61–63.
  21. Pravettoni V, Incorvaia C. Diagnosis of Exercise-Induced Anaphylaxis: Current Insights. *J Asthma Allergy*. 2016; 9: 191–98.
  22. Li Ph H, Thomas I, Wong JCh, Rutkowski K, Lau C. Differences in omega-5-gliadin Allergy: East Versus West. *Asia Pac Allergy*. 2020; 10 (1), 5.
  23. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Viera Dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32 (3): 241–5.
  24. Borzova EYu. Diagnostika hronicheskikh inducirovannykh krapivnic. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal*. 2019; 16 (2): 5–13.
  25. Andersson T, Wardell K, Anderson C. Human in vivo cutaneous microdialysis: estimation of histamine release in cold urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1995; 75 (5): 343–7.
  26. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan C. EH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias — The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016; 71 (6): 780–802. DOI: 10.1111/all.12884.
  27. Stander S, Moormann C, Schumacher M, Buddenkotte J, Artuc M, Shpacovitch V, et al. Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures. *Experimental dermatology*. 2004; 13 (3): 129–39.
  28. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019; 15: 56. PubMed PMID: 31528163.
  29. Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. *SeminImmunopathol*. 2018; 40 (3): 249–59.
  30. Vena GA, Cassano N, Leo ED, Calogiuri GF, Nettis E. Focus on the role of substance P in chronic urticaria. *Clinical and Molecular Allergy*. 2018; 16: 24.
  31. Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 622–33.
  32. Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7: 1.
  33. Metz M, Krull C, Hawro T, Saluja R, Groffik A, Stanger C, et al. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol*. 2014; 134: 2833–6.
  34. Zheng W, Wang J, Zhu W, Xu C, He S. Upregulated expression of substance P in basophils of the patients with chronic spontaneous urticaria: induction of histamine release and basophil accumulation by substance P. *Cell Biol Toxicol*. 2016; 32: 217–28.
  35. Jans R, Sartor M, Jadot M, Poumay Y. Calcium entry into keratinocytes induces exocytosis of lysosomes. *Archives of dermatological research*. 2004; 296 (1): 30–41.
  36. Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp MM, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National

- Health and Wellness Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115 (4): 306–11.
37. Hojland CR, Andersen HH, Poulsen JN, Arendt-Nielsen L, Gazerani P. A human surrogate model of itch utilizing the TRPA1 agonist trans-cinnamaldehyde. *ActaDermatoVenereologica.* 2015; 95 (7): 798–803.
  38. Gouin O, L'Herondelle K, Lebonvallet N, Le Gall-Ianotto C, Sakka M, Buhe V, et al. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein & Cell.* 2017; 8 (9): 644–61.
  39. Zabolinejad N, Molkara S, Bakhshodeh B, Ghaffari-Nazari H, Khoshkhui M. The Expression of Serotonin Transporter Protein in the Skin of Patients With Chronic Spontaneous Urticaria and Its Relation With Depression and Anxiety. *Arch Dermatol Res.* 2019; 311 (10): 825–31.
  40. Dyke SM, Carey BS, Kaminski ER. Effect of stress on basophil function in chronic idiopathic urticaria. *ClinExp Allergy.* 2008; 38 (1): 86–92.
  41. Kaufmann FN, Costa AP, Ghisleni G, Diaz AP, Rodrigues ALS, Peluffo H, et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings. *Brain Behav Immun.* 2017; 64: 367–83.
  42. Varghese R, Hui-Chan CWY, Bhatt T. Reduced Cognitive-Motor Interference on Voluntary Balance Control in Older Tai Chi Practitioners. *J GeriatrPhysTher.* Oct-Dec 2016; 39 (4): 190–9.
  43. Ding W, Stohl LL, Xu L, Zhou XK, Manni M, Wagner JA, et al. Calcitonin gene-related peptide-exposed endothelial cells bias antigen presentation to CD4+ T cells toward a Th17 response. *J Immunol.* 2016; 196 (5): 2181–94.
  44. Mikami N, et al. Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of cutaneous immunity: effect on dendritic cell and T cell functions. *J Immunol.* 2011; 186: 6886–93.
  45. Jimeno R, et al. Effect of VIP on the balance between cytokines and master regulators of activated helper T cells. *Immunol Cell Biol.* 2011; 90: 178–86.
  46. Gianniou N, Giannakopoulou C, Dima E, Kardara M, Katsaounou P, Tsakatikas A, et al. Acute Effects of Smoke Exposure on Airway and Systemic Inflammation in Forest Firefighters. *J Asthma Allergy.* 2018; 11: 81–88.
  47. Goto Y, Ishii H, Hogg JC, Shih C-H, Yatera K, Vincent R, et al. Particulate Matter Air Pollution Stimulates Monocyte Release from the Bone Marrow. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2004; 170 (8): 891–7.
  48. Terashima T, English D, Hogg JC, van Eeden SF. Release of polymorphonuclear leukocytes from the bone marrow by interleukin-8. *Blood.* 1998; 92 (3): 1062–9.

## ИТОГИ 67-Й СЕССИИ НАУЧНОГО КОМИТЕТА ПО ДЕЙСТВИЮ АТОМНОЙ РАДИАЦИИ ООН

А. В. Аклев<sup>1,2</sup>✉, Т. В. Азизова<sup>3</sup>, В. К. Иванов<sup>4</sup>, Л. А. Карпикова<sup>5</sup>, С. М. Киселев<sup>6</sup>, Е. М. Мелихова<sup>7</sup>, С. А. Романов<sup>3</sup>, С. В. Фесенко<sup>8</sup>, С. М. Шинкарев<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства, Челябинск, Россия

<sup>2</sup> Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

<sup>3</sup> Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства, Озерск, Челябинская область, Россия

<sup>4</sup> Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра, Обнинск, Россия

<sup>5</sup> Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

<sup>6</sup> Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>7</sup> Институт проблем безопасного развития атомной энергетики, Москва, Россия

<sup>8</sup> Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск, Россия

В период со 2 по 6 ноября 2020 г. в формате видеоконференции прошла 67-я сессия Научного комитета по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН). В рамках совещаний Рабочей группы и подгрупп состоялось обсуждение документов по ряду проектов: R.741 «Оценка облучения пациентов от медицинских источников ионизирующего излучения»; R.742 «Уровни и эффекты радиационного облучения, обусловленного аварией на атомной станции «Фукусима-1»: последствия информации, опубликованной после выхода отчета НКДАР ООН 2013 г.»; R.743 «Биологические механизмы, влияющие на прогнозируемые риски рака при воздействии радиации в малых дозах и с низкой мощностью дозы»; R.744 «Оценка облучения персонала от источников ионизирующего излучения»; R.745 «Вторичные раки после радиотерапии»; R.746 «Эпидемиологические исследования радиации и рака»; R.747 «Облучение населения от естественных и искусственных источников»; проект 67/7 «Реализация стратегии Комитета по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению». Комитет также обсудил будущую программу исследований (2020–2024); отчет Генеральной Ассамблеи ООН; информационную и просветительскую деятельность НКДАР ООН, включая стратегию на период 2020–2024 гг.

**Ключевые слова:** 67-я сессия НКДАР ООН, малые дозы, биологические эффекты, эпидемиология, медицинское облучение, профессиональное облучение

**Благодарности:** авторы благодарят членов российской делегации С. Г. Михеенко, Р. М. Тахаюва и В. Ю. Усольцева за участие в 67-й сессии НКДАР ООН, а также сотрудников ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России Н. С. Котову и А. Ю. Гарбузову за помощь в подготовке к сессии НКДАР ООН.

**Вклад авторов:** вклад каждого автора в подготовку статьи равнозначный.

✉ **Для корреспонденции:** Александр Васильевич Аклев  
ул. Воровского, д. 68 А, г. Челябинск, 454141; akleyev@urcrm.ru

**Статья получена:** 08.12.2020 **Статья принята к печати:** 22.12.2020 **Опубликована онлайн:** 30.01.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.001

## RESULTS OF THE 67-TH SESSION OF THE UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF THE ATOMIC RADIATION (UNSCEAR)

Akleyev AV<sup>1,2</sup>✉, Azizova TV<sup>3</sup>, Ivanov VK<sup>4</sup>, Karpikova LA<sup>5</sup>, Kiselev SM<sup>6</sup>, Melikhova EM<sup>7</sup>, Romanov SA<sup>3</sup>, Fesenko SV<sup>8</sup>, Shinkarev SM<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Urals Research Center for Radiation Medicine of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup> Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

<sup>3</sup> Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Ozyorsk, Chelyabinsk Oblast, Russia

<sup>4</sup> A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

<sup>5</sup> Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>6</sup> A. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

<sup>7</sup> Nuclear Safety Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>8</sup> Russian Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk, Russia

The 67-th Session of the United Nations Scientific Committee on the Effects of the Atomic Radiation (UNSCEAR) took place in the form of videoconferences during 2-6 November 2020. Within the framework of the meetings of the Working group and subgroups the documents of the following projects were discussed: R.741 «Evaluation of medical exposure to ionizing radiation»; R.742 «Levels and effects of radiation exposure due to the accident at the Fukushima Daiichi nuclear power station: implications of information published since the UNSCEAR 2013 report»; R.743 «Biological mechanisms relevant for the inference of cancer risks from low-dose and low dose rate radiation»; R.744 «Evaluation of occupational exposure to ionizing radiation»; R.745 «Second primary cancer after radiotherapy»; R.746 «Epidemiological studies of radiation and cancer»; R.747 «Evaluation of public exposures to ionizing radiation from natural and man-made sources»; Project 67/7 «Implementation of the Committee's strategy to improve collection, analysis and dissemination of data on radiation exposure». The Committee also discussed the future research program (2020–2024); report to the UN General Assembly; public outreach activity including the strategy for the period 2020–2024.

**Keywords:** 67<sup>th</sup> UNSCEAR Session, low doses, biological effects, epidemiology, medical exposure, occupational exposure

**Acknowledgement:** the authors acknowledge the members of the Russian delegation: S. G. Mikheenko, R. M. Takhouov and V. Yu. Usoltsev for participating in the 67<sup>th</sup> UNSCEAR Session, and also the URCRM employees: N. S. Kotova and A. Yu. Garbuzova for their assistance in preparation to the UNSCEAR Session.

**Author contribution:** all the authors equally contributed to the preparation of the manuscript.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexander V. Akleyev  
Vorovsky, 68 A, Chelyabinsk, 454141; akleyev@urcrm.ru

**Received:** 08.12.2020 **Accepted:** 22.12.2020 **Published online:** 30.01.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.001

В работе 67-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН) (2–6 ноября 2020 г.) принимали участие более 150 экспертов из 25 стран-членов НКДАР ООН (Российская Федерация, Аргентина, Австралия, Белоруссия, Бельгия, Бразилия, Великобритания, Германия, Египет, Индия, Индонезия, Испания, Канада, Китай, Республика Корея, Пакистан, Перу, Польша, Словакия, США, Украина, Финляндия, Франция, Швеция, Япония), четыре эксперта из стран, получивших статус стран-наблюдателей в НКДАР ООН (Алжир, Исламская Республика Иран, Норвегия и Объединенные Арабские Эмираты), а также представители восьми международных организаций:

- Программы ООН по окружающей среде — ЮНЕП (UNEP);
- Международного агентства по атомной энергии — МАГАТЭ (IAEA);
- Международной организации труда — МОТ (ILO);
- Международного агентства по изучению рака — МАИР (IARC);
- Всемирной организации здравоохранения — ВОЗ (WHO);
- Европейской комиссии — ЕК (EC);
- Продовольственной и сельскохозяйственной организации — ПСО (FAO);
- Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям — МКРЕ (ICRU).

Сессия прошла в формате видеоконференции. Российская делегация включала 11 экспертов: А. В. Аклев (представитель Российской Федерации в НКДАР ООН, УНПЦ РМ ФМБА России), Т. В. Азизова (заместитель представителя Российской Федерации в НКДАР ООН, ЮУрИБФ ФМБА России) и С. А. Романов (ЮУрИБФ ФМБА России), В. К. Иванов (МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ), С. М. Киселев и С. М. Шинкарев (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России), Е. М. Мелихова (ИБРАЭ РАН), С. Г. Михеенко и В. Ю. Усольцев (Госкорпорация «Росатом»), Р. М. Тахауов (СБН Центр ФМБА России) и С. В. Фесенко (ВНИИРАЭ, Минобрнауки РФ).

Функцию председателя 67-й сессии НКДАР ООН исполняла представитель Австралии Джиллиан Хирч (Gillian Hirth). Обязанности трех вице-председателей на сессии были делегированы представителю Германии Анне Фридл (Anna Friedl), представителю Канады Цзин Чэнь (Jing Chen) и представителю Республики Корея Чин Кён Ли (Jin Kyung Lee). Репортером сессии был избран член делегации Финляндии Энси Аувинен (Anssi Auvinen). Функцию секретаря НКДАР ООН исполняла Борислава Батанджиева-Меткалф (Borislava Batandjieva-Metcalf).

В рамках работы 67-й сессии НКДАР ООН были рассмотрены и обсуждены заключительные научные документы, промежуточные отчеты, программа будущих работ Комитета на 2020–2024 гг. и отчет Генеральной Ассамблеи ООН.

Комитет рассмотрел и подробно обсудил следующие научные документы, которые должны быть закончены в 2020 г.:

- R.741 «Оценка облучения пациентов от медицинских источников ионизирующего излучения»;
- R.742 «Уровни и эффекты радиационного облучения, обусловленного аварией на атомной станции «Фукусима-1»: последствия информации, опубликованной после выхода отчета НКДАР ООН 2013 г.»;
- R.743 «Биологические механизмы, релевантные к рискам рака при действии радиации в малых дозах и с низкой мощностью дозы»;

– R.744 «Оценка облучения персонала от источников ионизирующего излучения».

Комитет также рассмотрел текущее состояние следующих отчетов:

- R.745 «Вторичные раки после радиотерапии»;
- R.746 «Эпидемиологические исследования радиации и рака»;
- R.747 «Облучение населения от естественных и искусственных источников»;
- Проект 67/7 «Реализация стратегии Комитета по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению».

Кроме того, состоялось обсуждение информационной и просветительской деятельности Комитета в отношении населения, включая стратегию на период 2020–2024 гг., и новых проектов, работа над которыми начнется в 2021–2024 гг.

Подготовку к сессии проводили в два этапа. На первом этапе (13, 14 и 16 июля 2020 г.) в режиме видеоконференций представители стран-участниц НКДАР ООН обсудили документы R.741 «Оценка облучения пациентов от медицинских источников ионизирующего излучения», R.742 «Уровни и эффекты радиационного облучения, обусловленного аварией на атомной станции «Фукусима-1»: последствия информации, опубликованной после выхода отчета НКДАР ООН 2013 г.», R.743 «Биологические механизмы, релевантные к рискам рака при действии радиации в малых дозах и с низкой мощностью дозы» и R.744 «Оценка облучения персонала от источников ионизирующего излучения». После обсуждения Рабочие группы доработали документы и вынесли для рассмотрения во время 67-й сессии их обновленные версии.

Российская делегация приняла активное участие в подготовке научных документов, промежуточных отчетов и будущей программы работ, направив замечания и предложения по обсуждаемым темам до начала 67-й сессии. Члены российской делегации принимали заинтересованное участие и в обсуждении сессионных материалов во время проведения 67-й сессии НКДАР ООН. В целом, рассмотрение и обсуждение научных документов, промежуточных отчетов и будущей программы работ проходили конструктивно при активном участии делегатов всех стран-участниц НКДАР ООН.

## Результаты обсуждения научных документов

*Документ R.741 «Оценка облучения пациентов от медицинских источников ионизирующего излучения»*

На 67-й сессии НКДАР ООН одобрен к публикации документ «Оценка облучения пациентов от медицинских источников ионизирующего излучения». По сравнению с предыдущей публикацией, в настоящем докладе была апробирована новая методология подхода к стратификации данных при оценке мировых тенденций медицинского облучения населения. Ранее все страны делили на четыре категории по числу врачей на 1000 человек населения и для каждой по доступным данным рассчитывали усредненную частоту и среднюю дозу для каждого вида процедур. Затем усредненные значения в данной категории экстраполировали на все население. Такой подход применим при условии более-менее равномерного распределения населения мира по всем категориям. Однако за последние 10 лет в мире произошел существенный демографический сдвиг



и это условие перестало выполняться. Поэтому был использован альтернативный подход. В его основе лежит классификация Всемирного банка (ВБ). Страны делят на группы по уровню валового национального дохода на душу населения: с низким доходом, доходом ниже среднего, выше среднего и высоким. В последнее десятилетие в эти группы попадали соответственно 9%, 39%, 36% и 16% населения планеты. Поскольку ВОЗ также использует классификацию ВБ, появляется возможность сравнивать данные по медицинскому облучению с собираемыми ВОЗ другими показателями медицинского обслуживания населения. Важной особенностью методической части подготовленного документа является разработка методики оценки неопределенности представленных данных. В документе представлены погрешности (стандартные отклонения) для глобальных показателей частоты процедур разного вида и коллективной эффективной дозы.

Комитет рассмотрел результаты оценки облучения в медицинских целях в свете своего предыдущего доклада НКДАР ООН за 2008 г. и сделал следующие выводы. Облучение пациентов в медицинских целях в количественном выражении остается самым значимым источником радиационного облучения населения. Коллективная годовая эффективная доза облучения населения Земли оценивается в 4,2 млн человеко-Зв, годовая эффективная доза на душу населения составляет 0,58 мЗв. В целом данные по облучению населения сопоставимы с результатами, представленными в документе НКДАР ООН 2008 г. (0,65 мЗв), с учетом неопределенности, которая составляет около 30%. При анализе документов НКДАР ООН с 1988 г. прослеживается тенденция к увеличению годовых эффективных доз населения, за счет источников медицинского излучения (0,37 мЗв в 1988 г.). Как и ожидалось, наибольший вклад в коллективную дозу вносит компьютерная томография (КТ) (62%) при 10%-м вкладе в структуру медицинских диагностических исследований, связанных с облучением пациентов. На втором месте, с учетом доминирующего количества (63%) в структуре медицинской диагностики, стоят рентгенорадиологические процедуры, их вклад в коллективную дозу составляет 23%. На интервенционную радиологию приходится всего 0,6% всех процедур, но она составляет 8% от общей коллективной дозы. На диагностическую ядерную медицину — 1% всех процедур и 7% общей коллективной дозы. По сравнению с оценками 2008 г., вклад КТ в общую коллективную эффективную дозу увеличился с 37 до 62%, доля интервенционных радиологических процедур в структуре коллективной дозы возросла в 8 раз. При этом вклад исследований, связанных с применением ядерной медицины, вырос всего в 1,4 раза, оставаясь минорным компонентом в структуре медицинской диагностики и лечения (1%).

Несмотря на то что вклад в коллективную дозу от терапевтических процедур Комитет не учитывал, интенсивность их применения в лечебной практике резко возросла. Число процедур радионуклидной терапии увеличилось на 60%, лучевой терапии на 22% по сравнению с данными предыдущего отчета НКДАР ООН.

Следует подчеркнуть, что медицинское облучение населения явно коррелирует с уровнем благосостояния стран. Так, в странах с высоким уровнем доходов на душу населения, число диагностических процедур в 18 раз превышает таковую по сравнению со странами с низким доходом: на первые приходится около 70% всех медицинских радиологических исследований и 75%

коллективной дозы. Это отражается и на показателях годовой дозы и коллективной дозы на население страны в целом (в 13 и 22 раз выше соответственно).

Для получения оценок Комитетом впервые применена система сбора информации в формате опросных карт по медицинскому облучению, которые рассылали странам-участницам для заполнения и представления национальных данных в НКДАР ООН. Данная система позволила существенно увеличить объем данных для проведения оценок, однако существенно возросла и неопределенность результатов. Это связано с невозможностью стран представить полный запрашиваемый объем данных, например, по половозрастным распределениям пациентов и по измеренным дозовым характеристикам, в связи с отсутствием в большинстве стран централизованных систем сбора информации. Поэтому ключевыми источниками данных при подготовке доклада были результаты анализа научной литературы, а также ресурсная база ВОЗ. Представителями разных стран, в том числе и России, предложено оптимизировать опросник, делая упор на структуру лучевой диагностики и дозиметрические параметры для вычисления эффективных доз, и используя дозовые коэффициенты для основных рентгенологических и радионуклидных исследований. Важным итогом проводимой Комитетом деятельности по сбору данных в области медицинского облучения стало понимание необходимости совершенствования существующей в России системы сбора данных, которая в настоящее время основана на форме статистической отчетности 3-ДОЗ (форма федерального государственного статистического наблюдения, которую использует Роспотребнадзор для сбора сведений о дозах облучения пациентов при проведении медицинских рентгенорадиологических исследований в целях защиты благополучия граждан Российской Федерации) и форме 30 Минздрава России (форма федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации»). Существующие отечественные статистические формы могут быть актуализированы с учетом представленной методологии сбора данных в рамках проекта НКДАР ООН, что значительно повысит достоверность и объем предоставляемой информации, в том числе и для внутреннего использования.

Касаясь научной стороны вопроса обсуждения доз облучения населения от медицинских источников облучения, следует подчеркнуть важность дискуссии о корректности использования понятий «эффективной дозы» и «коллективной эффективной дозы» при анализе медицинского облучения. Учитывая неравномерность облучения пациентов во время диагностических процедур, целесообразно использовать поглощенную дозу в органе. Особенно остро этот вопрос стоит в области ядерной медицины. Отмечено, что при рассмотрении вопросов медицинского облучения следует обратить особое внимание на оценку индивидуальных, нежели коллективных доз облучения. Позиция Комитета по этому вопросу заключается в том, что в докладе не стоит цель оценки рисков от медицинского облучения, а решается задача выявления тенденций в области медицинского облучения населения и сравнения разных видов процедур по радиационному воздействию. Рекомендовано подчеркнуть в тексте документа, что оценка коллективной эффективной дозы не должна быть использована для оценки риска медицинского облучения в эпидемиологических исследованиях.

В заключение несколько слов о новой методологии оценки неопределенностей. Понятно, что эта новация имеет принципиальное значение, поскольку речь идет о корректном учете статистических погрешностей и статистической значимости выявляемых глобальных тенденций. Представленная в документе методология — первый шаг на этом пути. Поэтому неудивительно, что итоговые оценки неопределенностей глобальных показателей в некоторых случаях выглядят излишне оптимистично, если принять во внимание количество и качество исходных данных, точность моделирования и некоторые другие моменты. Новую методику нужно совершенствовать, причем параллельно с совершенствованием системы сбора исходных данных. Однако дискуссия показала, что специалисты, работающие по теме медицинского облучения, до сих пор считают оценки неопределенностей нерелевантной информацией, что явно диссонирует с подходом Комитета к использованию статистических погрешностей медицинского учета, например, при радиационно-эпидемиологических исследованиях. Такая ситуация потребует коррекции в самое ближайшее время.

*Документ R.742 «Уровни и эффекты радиационного облучения, обусловленного аварией на атомной станции «Фукусима-1»: последствия информации, опубликованной после выхода отчета НКДАР ООН 2013 г.»*

Структура документа соответствует структуре отчета НКДАР ООН 2013 г. В новом документе помимо введения и заключения содержится семь тематических разделов:

- Выбросы радионуклидов в атмосферу, их распространение и выпадение.
- Выбросы, распространение и осаждение радионуклидов в морской среде.
- Распространение радионуклидов в наземных и пресноводных средах.
- Оценка доз облучения населения.
- Оценка доз облучения персонала.
- Последствия для здоровья.
- Оценка доз и последствий облучения биоты.

В документе подтверждается основной вывод, сделанный в отчете НКДАР ООН 2013 г. о том, что дозы облучения населения и персонала и, соответственно, радиационные риски оказались весьма низкими. Ожидается, что и последствия радиационного воздействия на здоровье не будут различимы на фоне спонтанных заболеваний в популяции. Вместе с тем, в текст документа R.742 внесен ряд изменений по сравнению с отчетом НКДАР ООН 2013 г., в том числе уточнения по оценке доз облучения населения.

Последние оценки суммарного выброса радиоактивных веществ в окружающую среду в результате аварии с учетом анализа всех доступных к настоящему времени данных принципиально не изменились и не противоречат ранее опубликованным оценкам. Согласно последним исследованиям выбросы  $^{131}\text{I}$  и  $^{137}\text{Cs}$  (двух наиболее значимых радионуклидов с точки зрения облучения человека и биоты) оценивают как 120 ПБк и 10 ПБк соответственно. Неопределенности этих оценок достаточно велики. При этом считается, что около 80% от суммарного выброса ушло в сторону Тихого океана.

Следует отметить, что еще при подготовке отчета НКДАР ООН 2013 г. перед группой специалистов, готовивших отчет, ставилась задача провести реалистичные оценки уровней облучения персонала, населения и биоты. Однако очень ограниченная информация о результатах измерений

содержания радиационно значимых радионуклидов в объектах окружающей среды, в пищевых продуктах, в организме людей после аварии не позволила в предыдущем отчете при расчетах доз облучения в полной мере опираться на объективные данные измерений. Используемые предположения оказались консервативными и приводили к завышению оценок доз. В настоящем документе наиболее существенные изменения в моделях, методах и данных, повлиявших на результаты расчетов, касались следующих аспектов.

– Более реалистично выполнено описание динамики выброса радиоактивных веществ, их распространения и выпадения на земную поверхность. При этом использовано большое количество накопленных за прошедшие годы результатов измерений содержания радионуклидов в объектах окружающей среды.

– Разработана и подтверждена реальными данными улучшенная эмпирическая модель оценки доз внешнего облучения населения от выпадений. В основе модели использованы многолетние данные измерений мощности дозы на местности с разным ландшафтом и типом почв, характерным для Японии.

– Для японского населения разработана специальная биокинетическая модель, учитывающая высокое содержание стабильного йода в традиционной суточной диете японцев. Эта модель позволила более реалистично оценить дозы облучения щитовидной железы (ЩЖ) у населения от поступившего ингаляционно и перорально радиоактивного йода. В рамках данной модели для одного и того же поступления радиоактивного йода дозы облучения ЩЖ снижаются примерно в два раза.

– При оценке доз облучения населения в расчетных моделях скорректированы численные значения параметров, учитывающие реальную картину как условий внешнего облучения, так и путей поступления радионуклидов в организм при оценке доз внутреннего облучения. Например, принято во внимание снижение концентрации радионуклидов внутри жилищ примерно в два раза по сравнению с их концентрацией снаружи зданий, что привело к двукратному снижению доз внутреннего облучения по ингаляционному пути поступления.

– Вместо использованных ранее консервативных параметров перорального поступления населению радионуклидов с продуктами питания в новом документе принята более реалистичная картина, основанная на учете фактического состава продуктовой корзины населения, проживавшего на загрязненной территории, в первые месяцы после аварии. Согласно уточненным расчетам дозы внутреннего облучения населения по пероральному пути поступления снизились примерно в 10 раз.

Внесенные в расчетные модели уточнения привели к снижению средних по муниципалитетам и по префектурам эффективных доз облучения населения на несколько десятков процентов, а по дозам облучения ЩЖ — примерно в два раза. Важно подчеркнуть, что изменилась структура ревидированных доз облучения ЩЖ у населения. Вклад ингаляционного пути поступления радиоактивных изотопов йода оказался более значимым по сравнению с пероральным путем поступления после Фукусимской аварии, что существенно отличается от картины формирования доз облучения ЩЖ у населения после Чернобыльской аварии, где основным путем поступления радиоактивного йода было потребление жителями свежего загрязненного коровьего молока при пастбищном выпасе коров.

У населения муниципалитетов, которое было эвакуировано в первые дни после аварии, средние эффективные дозы облучения детей в возрасте 1 года в первый год после аварии находились в диапазоне 0,2–8,0 мЗв, а средние поглощенные дозы облучения ЩЖ — в диапазоне 2,0–30,0 мГр. Средние дозы облучения взрослых жителей были ниже, чем у детей в возрасте 1 года на 70% — в отношении эффективной дозы и на 50% — в отношении поглощенной дозы облучения ЩЖ. У населения муниципалитетов в Фукусимской префектуре, которое не было эвакуировано в первые дни после аварии, средние эффективные дозы облучения детей в возрасте 1 года в первый год после аварии находились в диапазоне 0,1–5,0 мЗв, а средние поглощенные дозы облучения ЩЖ — в диапазоне 1,0–20,0 мГр. Соотношения между дозами облучения взрослых жителей и детей в возрасте 1 года были аналогичны тем, которые получены для эвакуированных жителей. Согласно выполненным расчетам, в целом в Фукусимской префектуре с населением 2 млн жителей дозы облучения ЩЖ свыше 100 мГр могли получить несколько сотен маленьких детей.

В документе отмечается, что опубликованные ранее в отчете НКДАР ООН 2013 г. оценки доз облучения персонала, участвовавшего в ликвидации Фукусимской аварии, в целом, остаются справедливыми. Средняя эффективная доза облучения 21 135 ликвидаторов за период с марта 2011 г. до конца марта 2012 г. составила 13 мЗв. При этом около 36% персонала получили эффективные дозы более 10 мЗв, а 0,8% — дозы свыше 100 мЗв. В новом документе проведена ревизия оценок индивидуальных доз шести ликвидаторов с эффективными дозами более 250 мЗв. В результате проведенных измерений массы ЩЖ у каждого из шести работников и учета этих данных в оценках доз, рассчитанные значения поглощенной дозы ЩЖ возросли для пяти из них, а для одного человека снизились. Для одного из работников доза облучения ЩЖ увеличилась в три раза. Максимальное значение дозы облучения ЩЖ работников за счет ингаляционного поступления радиойода оценивается как 32 Гр.

В отчете НКДАР ООН 2013 г. отмечено, что нет достоверно документированных фактов о наличии негативных медицинских эффектов, которые были бы отнесены к последствиям облучения населения в результате Фукусимской аварии. Ревизованные оценки доз облучения населения оказались либо ниже полученных ранее оценок, либо сопоставимы с ними. Поэтому Комитет продолжает считать маловероятным, что возможные в будущем медицинские последствия, непосредственно обусловленные облучением, могут быть достоверно отличимы от фоновых заболеваний. В документе подчеркивается, что, несмотря на большое число выявленных случаев рака ЩЖ у лиц из населения Фукусимской префектуры, подвергшихся облучению в детском возрасте, рост заболеваний раком ЩЖ является не следствием облучения, а результатом проведения широкомасштабного сверхчувствительного скрининга ЩЖ.

Несмотря на то что оценки доз облучения красного костного мозга у населения не возросли, оценки риска лейкемии на единицу дозы облучения несколько увеличились по сравнению с оценками, представленными в отчете НКДАР ООН 2013 г. Однако при таких малых дозах облучения красного костного мозга достоверное повышение радиационного риска лейкемией у населения вряд ли будет установлено и в будущем. Аналогичный

вывод сделан о невозможности достоверно выявить рост случаев рака молочной железы или других солидных раков из-за низких доз облучения населения.

В отношении облучения ликвидаторов отмечено также, что, поскольку большинство работников получили низкие дозы облучения (эффективные дозы облучения за первый год менее 10 мЗв), маловероятно достоверное выявление роста случаев лейкемии, солидных раков, включая рак ЩЖ, у ликвидаторов. В отчете отмечен недостаток информации для достоверного суждения о риске катаракты.

В разделе «Оценка доз и последствий облучения биоты» констатируется, что возможно негативное воздействие облучения отдельных представителей флоры и фауны, но маловероятно негативное региональное воздействие на популяции этих организмов. Отмечается, что в отдельных научных публикациях приводятся данные о различных цитогенетических, физиологических и морфологических (сублетальных) эффектах у некоторых растений и животных, наблюдавшихся в районах с повышенным уровнем облучения после Фукусимской аварии. При этом отсутствовали сведения о масштабных популяционных изменениях у этих растений и животных. Иную картину наблюдали в случае Чернобыльской аварии, когда были отмечены очевидные изменения на популяционном и экосистемном уровнях у ряда растений и животных на территориях с высоким уровнем выпадений.

Очевидный недостаток данного раздела — использование критериев, исключающих эффекты при хроническом низкодозовом облучении биоты. В первую очередь это связано с пробелами в рекомендациях Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ), касающихся защиты биоты. Отмечено, что многие описанные в публикациях эффекты у растений и животных были некорректно связаны с облучением после аварии на АЭС «Фукусима-1», а полученные данные нуждаются в переоценке. Следует также отметить, что период наблюдений после аварии на АЭС «Фукусима-1» недостаточен для выявления многих популяционных эффектов у биоты, таких как радиоадаптация или эффекты, связанные с радиационно-индуцированной нестабильностью генома. Этим обусловлена необходимость дальнейших исследований в ближней зоне АЭС «Фукусима-1» с учетом опыта, накопленного в аналогичных Чернобыльских исследованиях.

*Документ R.743 «Биологические механизмы, релевантные к рискам рака при действии радиации в малых дозах и с низкой мощностью дозы»*

Рабочая группа под руководством С. Бафлера (Simon Bouffler) проделала большую работу по подготовке заключительного документа. Эксперты смогли собрать в документе достаточно много информации по эффектам малых доз и малой мощности дозы, которые могут быть вовлечены в канцерогенез. Документ включает преимущественно новые данные, полученные за последние 10 лет. Приведенные результаты исследований хорошо систематизированы в соответствии с уровнями организации живых систем. Акцент в документе сделан на ответы клеток, включая стволовые, на малые дозы: повреждение ДНК, нарушение сигнальных путей, эпигенетические изменения, ремоделирование хроматина, изменение экспрессии генов и белков. Рассмотрены также репарация ДНК, адаптивный ответ и немишеннные эффекты. Незначительное внимание уделено действию малых доз на неядерные компоненты клетки.



Несмотря на большую проделанную работу ясно, что сегодня пока невозможно сформировать системное представление о механизмах рака вследствие облучения в малых дозах. Авторы сконцентрировали внимание преимущественно на клеточных ответах на малые дозы, тогда как реакции тканей, органов и организма в целом практически не рассматривали. Не представлено данных о состоянии местного противоопухолевого иммунитета, роль которого в опухолевой прогрессии велика. Не рассмотрено влияние малых доз на эндокринную систему, которая вовлечена в индукцию таких гормонально зависимых опухолей, как рак молочной железы.

Другая важная проблема, вообще не нашедшая отражения в отчете, касается специфичности канцерогенных механизмов малых доз. Проблема сложная и требует серьезного анализа. Авторы в документе продекларировали, что рассматривали роль в канцерогенезе только зависимых от дозы эффектов, т. е. эффектов, которые, по их мнению, являются радиационно-индуцированными. Данный подход представляется сомнительным по ряду причин. Во-первых, дозовая зависимость чаще всего регистрируется для эффектов больших доз. Во-вторых, для эффектов малых доз и особенно функциональных ответов клеток (например, изменение экспрессии генов или апоптоза) характерен триггерный механизм. Поэтому анализ механизмов канцерогенеза при малых дозах только на основе эффектов, зависимых от дозы, не представляется оправданным.

Наиболее слабой является аналитическая часть документа. Очевидно, что по мере накопления новых фактов по эффектам малых доз возникает необходимость их интерпретации. В этой связи было бы важно провести анализ вновь выявленных эффектов малых доз, которые, по мнению авторов, имеют отношение к канцерогенным механизмам, на предмет их соответствия современным радиобиологическим и онкологическим концепциям канцерогенеза.

К сожалению, в документе не нашла отражения и такая важная для понимания механизмов малых доз проблема, как радиоадаптация (в литературе известна также как радиационная адаптивная защита). На сегодняшний день очевидно, что без понимания этого феномена в принципе невозможно понять механизмы биологического действия малых доз. В документе обсужден радиоадаптивный ответ клеток, но механизмы адаптации тканей, органов и организма в целом даже не рассмотрены. Хотя в документе имеется раздел, посвященный механистическим моделям рака, который рассматривает начальные и очень ограниченные процессы злокачественной трансформации клетки после облучения, этого явно недостаточно.

Несмотря на отмеченные недостатки отчета, которые носят объективный характер и связаны с дефицитом подобных данных, документ может быть рассмотрен как базис для будущих исследований. Приходится констатировать, что сегодня пока невозможно сформировать системное представление о механизмах рака вследствие облучения в малых дозах и с малой мощностью дозы. Принимая во внимание то, что в докладе использовано много специальных сокращений и терминов, принятых в иммунологии, молекулярной генетике и других дисциплинах, важно рекомендовать подготовить список сокращений и терминов. В целом данный документ следует рассматривать как очень значимый для будущей работы Комитета.

*Документ Р.744. «Оценка облучения персонала от источников ионизирующего излучения»*

С 1977 г. НКДАР ООН публикует отчеты по оценке уровней профессионального облучения. Представленные в настоящем документе оценки основаны на данных, полученных от государств-членов ООН в период с 2010 по 2014 г., дополнены информацией, опубликованной в национальных отчетах и открытой литературе. Цель отчета — оценить облучение работников различных профессиональных групп от источников ионизирующего излучения на основе критерия среднегодовой эффективной дозы облучения.

Для достижения цели предполагалось:

- оценить мировой уровень облучения внутри различных профессиональных групп;
- выявить новые группы работников, получающих высокие дозы облучения в связи с внедрением новых технологий с использованием источников излучения;
- оценить влияние изменений в нормативных требованиях на тенденцию формирования доз.

В отличие от предыдущих отчетов большое внимание уделено воздействию природных источников ионизирующего излучения. Проанализирована информация по четырем профессиональным группам, связанным с воздействием естественных источников излучения на:

- космонавтов и экипажи самолетов;
- работников в добывающей и перерабатывающей промышленности;
- работников, занятых добычей газа и нефти;
- облучение радоном на рабочих местах, кроме шахт.

Данные о профессиональном облучении техногенными источниками радиации включают:

- ядерный топливный цикл;
- использование радиации в медицине (включая ветеринарию);
- промышленное использование излучения;
- различные группы работников, не включенные в секторы, описанные ранее, в том числе образовательных учреждений; обращение с источниками излучения, используемыми в промышленности, науке и медицине; транспортировка источников и радиоактивных материалов. Сюда также включена оценка воздействия техногенных источников радиации при их использовании в военных целях.

Подход, принятый группой экспертов, заключался в том, чтобы дать базовое обоснование методологии оценки доз космического излучения, доз внешнего и внутреннего облучения, доз от облучения радоном и доз на хрусталик на основе рекомендаций Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (МКРЕ) и МКРЗ.

Критерии отбора работников для наблюдения и регистрируемого облучения значительно различаются в разных странах. Некоторые страны проводят мониторинг только облученных работников, в то время как другие включают работников, не подвергшихся облучению, в свои индивидуальные программы мониторинга по разным причинам. Более того, облучение от радона часто недооценивают, поскольку во многих странах дозу облучения регистрируют только в том случае, если концентрация радона в воздухе превышает 1000 Бк/м<sup>3</sup> на рабочих местах.

Как отмечалось, в зависимости от уровня экономического развития выделены четыре категории стран: низкий уровень, средний уровень (нижняя граница), средний уровень (верхняя граница) и высокий уровень. На



настоящем этапе сбора данных представляется возможным оценить тенденции облучения персонала только для стран с высоким уровнем экономического развития. Попытки рабочей группы экстраполировать полученную методику на страны с низким и средним уровнями дохода не привели к успеху. В первую очередь, это можно объяснить низкой эффективностью сбора данных о профессиональном облучении в этих странах.

К концу 2020 г. планируется завершить работу по оценке уровней облучения при переработке отработанного ядерного топлива, при добыче нефти и газа, а также в ветеринарии. Отчет планируется опубликовать в 2021 г. Секретариат НКДАР ООН выразил признательность международным организациям за вклад в подготовку отчета.

#### *Документ R.745 «Вторичные раки после радиотерапии»*

Проект был одобрен Комитетом для включения в программу работ на 65-й сессии НКДАР ООН. На 66-й сессии этот документ получил статус «приоритетного в высокой степени» и была подобрана группа экспертов для его подготовки. На 67-й сессии НКДАР ООН группа экспертов представила Комитету отчет о прогрессе и четкий план работы с конкретными сроками исполнения.

Представленный отчет включает подробное описание принципов поиска литературных источников по согласованным и утвержденным ключевым словам; критериев отбора литературных источников; структуру таблиц для описания результатов исследований отдельных органо-специфических раков и метаанализов, выполненных для уточнения оценок риска; а также полное содержание отчета. По мнению экспертов, документ должен содержать следующие основные разделы:

- дозиметрический, включающий обзор единиц измерения доз облучения, расчет доз облучения в различных лечебных протоколах; реконструкцию доз с использованием физических и компьютерных фантомов, детекторов и дозиметров; методы измерений и расчетов неопределенности доз облучения;

- радиобиологический, включающий описание молекулярных механизмов развития радиационно-индуцированных раков; оценку вклада других факторов (пол, возраст, образ жизни, факторы окружающей среды и др.); роль микроокружения в развитии вторичного рака; математические модели, позволяющие прогнозировать риск развития вторичных раков после радиотерапии; биологическую дозиметрию;

- онкологический, включающий определения и диагностические критерии вторичных раков после радиотерапии; описание генетических тестов; типы и заболеваемость отдельными вторичными раками (рак молочной железы, рак легкого, злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной ткани, саркома, рак щитовидной железы, рак мозга и др.); прогноз и профилактику вторичных раков после радиотерапии;

- эпидемиологический, включающий литературный обзор данных о заболеваемости и пожизненном риске вторичных раков после радиотерапии, в том числе для отдельных локализаций рака, перечисленных выше; модели прогноза риска; сравнение оценок риска развития вторичного рака после радиотерапии и при других сценариях облучения; ограничения существующих доказательств риска, главные неопределенности и пробелы в знаниях;

- заключение и рекомендации.

Комитет единогласно одобрил выполненную работу, подчеркнув актуальность и важность этой проблемы для общества в связи с увеличением методов диагностики и терапии с использованием источников ионизирующего излучения и увеличением продолжительности жизни после лечения первого рака.

При обсуждении дальнейших планов работы Комитет рекомендовал экспертам в будущем отчете: а) представить четкие критерии дифференциальной диагностики вторичных раков после радиотерапии и метастатических новообразований; б) рассмотреть вопросы, касающиеся индивидуальной радиочувствительности; в) уточнить влияние дополнительных видов лечения (химиотерапии, гормонотерапии и др.) на риск развития вторичного рака; г) оценить влияние диагностических методов (КТ, ядерно-магнитной резонансной томографии и др.) на риск развития вторичных раков после радиотерапии.

#### *Документ R.746 «Эпидемиологические исследования радиации и рака»*

В настоящее время Комитет выполняет очередной проект, посвященный изучению взаимосвязи между излучением и раком, что свидетельствует об актуальности проблемы соотношения «радиация–рак». За 75 лет после атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки в результате бурного развития атомной энергетики, широкого применения источников радиации накоплен значительный объем научных данных о последствиях для здоровья человека радиационного воздействия в результате чрезвычайных радиологических событий, профессионального и медицинского облучения, а также облучения в результате радиоактивного загрязнения окружающей среды. Основная задача проекта — опубликовать научный обзор, подготовленный с использованием доказательной информации, полученной после выхода отчета НКДАР ООН 2006 г. (Приложение А. «Epidemiological studies of radiation and cancer»). Оценки риска, полученные при исследовании японской когорты, незначительно изменились за несколько десятилетий, не изменились также оценки радиационного вреда. Тем не менее обновленные данные важны и необходимы. Во время работы 66-й сессии в 2019 г. было принято решение проанализировать эпидемиологические исследования, проведенные в различных исследовательских центрах. Для создания научно-доказательного обзора в соответствии с критериями качества научных эпидемиологических исследований, опубликованных в Приложении А к отчету НКДАР ООН 2017 г., из нескольких тысяч публикаций была отобрана 561 публикация. Критерием отбора служили сформулированные вопросы, ответы на которые можно найти в публикациях, а результаты исследований должны вписываться в формулу PECO, или ПВСИ (пациент-вмешательство-сравнение-исходы от англ. *patient-exposure-comparison-outcome*), используемую в доказательной медицине. Вопросы касались влияния малых доз или влияния излучений с низкой линейной передачей энергии на развитие рака, зависимости величины избыточного риска от локализации рака; влияния мощности дозы излучения, пола, возраста при облучении и времени, прошедшего после облучения, на величину избыточного риска. Необходимо также оценить риски развития рака различных локализаций при облучении низкими дозами или низкой мощности дозы, провести анализ неопределенностей. Кроме того, необходимо оценить

качество, надежность источников информации, возможность и способ обновления отчета 2006 г. путем его объединения с новыми данными.

Новая информация, полученная в результате исследования, важна для подготовки рекомендаций по радиационной защите, прогноза радиационных рисков, обусловленных использованием радиации в различных сферах деятельности человека.

*Документ R.747 «Оценка облучения населения от природных и техногенных источников ионизирующего излучения»*

Изучение воздействия источников ионизирующего излучения (ИИИ) естественного и искусственного происхождения на население является предметом постоянного внимания НКДАР ООН с 1955 г., что отражено в ряде публикаций Комитета. Последний документ по этому вопросу был опубликован в 2008 г., назрела необходимость его актуализации. В 2019 г. на 66-й сессии НКДАР ООН было принято решение о подготовке новой публикации. Для этой цели организована экспертная группа из представителей 17 государств-членов (в том числе из России) и наблюдателей из четырех международных организаций (Европейская комиссия, МАГАТЭ, АЯЭ/ОЕСР и ВОЗ). Планируемый срок выхода публикации — 2024 г. Основная цель проекта заключается в обеспечении всесторонней и независимой оценки воздействия всех основных ИИИ на население. Основные задачи проекта — анализ и обновление при необходимости методологии оценки доз облучения, оценка варибельности и неопределенности воздействия, выявление временных тенденций, а также географических и экологических закономерностей в облучении населения земного шара от ИИИ. Организация деятельности рабочей группы заключается в формировании рабочих групп по следующим направлениям облучения населения ИИИ: 1) радиоактивные материалы природного происхождения; 2) радон; 3) ядерно-топливный цикл (производство энергии); 4) ядерно-топливный цикл (обращение с отработанным ядерным топливом и радиоактивными отходами); 5) другие аспекты применения радиоактивных материалов; 6) прошлое военное использование ИИИ и объекты ядерного наследия; 7) территории проживания населения, загрязненные в результате прошлых ядерных и радиологических аварий и других инцидентов. Создана также отдельная группа экспертов по оценке качества поступающей информации, включая оценку неопределенностей данных и доз облучения населения. Информация для анализа будет собрана из двух основных источников: обзора литературных данных за период с 2007 по 2022 г. и данных, полученных от государств-членов ООН в формате заполненных опросных карт по всем направлениям работы экспертной группы. Для получения информации в упомянутом формате подготовлены опросники. Представление заполненных опросных форм планируется осуществлять национальными контактными лицами, назначенными государствами-членами ООН для выполнения работы по настоящему проекту.

*Проект 67/7 «Реализация стратегии Комитета по совершенствованию сбора, анализа и распространения данных по радиационному облучению»*

Проект по сбору данных по радиационному облучению персонала и населения является долгосрочной стратегической задачей, которую реализует Комитет по

трем направлениям: литературный анализ опубликованных в научных изданиях данных, взаимодействие с международными организациями (ВОЗ, МОТ, МАГАТЭ и др.), сбор данных от государств-членов ООН в формате национальных опросников. Информация, собираемая Комитетом, является основой для подготовки документов НКДАР ООН по облучению персонала и населения от источников ионизирующего излучения. В 2019 г. была создана специальная рабочая группа для оптимизации сбора и анализа данных от государств-членов ООН и проведения стратификации глобальных оценок дозовых нагрузок населения земного шара. В рамках деятельности группы было организовано взаимодействие с национальными контактными лицами в формате опроса для понимания проблем, связанных со сбором и представлением данных. Результаты проведенного исследования показали, что основная проблема связана с тем, что существующие в странах системы сбора данных об облучении населения ИИИ не позволяют в полном объеме предоставить запрашиваемую НКДАР ООН информацию. Поэтому основным источником данных для подготовки докладов НКДАР ООН на настоящий момент по-прежнему остаются литературные источники и базы данных международных организаций. И здесь существует ряд проблем. В некоторых случаях данные, собранные на основе литературных источников, нерепрезентативны. Например, при оценке уровней загрязнения окружающей среды имеется существенно больше данных, представленных районами с высоким фоновым уровнем облучения. Подобный дисбаланс данных необходимо тщательно изучить, особенно в случае проведения оценок воздействия ИИИ на население. Аналогично, при наличии достаточного объема данных о внешнем облучении существенно меньше сведений о внутреннем облучении населения. Один из важных вопросов состоит в том, как обеспечить согласованность оценок облучения населения, например, оперируя понятием эффективной дозы. Практика показала, что зачастую страны при оценке доз облучения населения применяют различные значения тканевых коэффициентов, что бывает сложно определить при анализе дозовых нагрузок, которые представляются в виде интегральных показателей. По мнению рабочей группы, этот вопрос должен быть рассмотрен в руководстве по обследованию или глоссарии, разъясняющем методологию, используемую для измерения, расчета или информирования об эффективной дозе. В 2020 г. началась работа по сбору данных о природном и техногенном облучении населения. Для выполнения этого проекта Комитет рекомендовал назначить национальных контактных лиц (НКЛ) из государств-членов ООН. Для эффективного выполнения этой деятельности рабочая группа рекомендует совершенствовать интерактивный формат онлайн-платформы НКДАР ООН в качестве инструмента для представления информации НКЛ, оптимизировать сотрудничество с международными организациями и другими учреждениями для полноты сбора информации в этой области. Следует подчеркнуть, что в связи с бурным инновационным развитием медицинской диагностики и лечения рабочая группа рекомендует начать сбор новых данных в области медицинского облучения населения уже в 2024 г.

**Научная коммуникация и пиар — новое направление деятельности НКДАР**

В 2021 г. НКДАР ООН будет отмечать 65 лет со дня основания. Задачи, поставленные перед Комитетом в конце 1950-х, включали всестороннюю оценку уровней и эффектов действия атомной радиации и

подготовку докладов с тем, чтобы на них могли опираться правительства и международные организации при принятии решений в сфере радиационной защиты, нормирования и других вопросах, связанных с действием ионизирующей радиации. В течение 60 лет НКДАР регулярно выпускал научные доклады и обзоры, на основе которых МКРЗ и МАГАТЭ готовили свои публикации и рекомендации. В профессиональной среде авторитет НКДАР исключительно высок, Генеральная Ассамблея ООН неизменно высоко оценивает его работу и подчеркивает важность решаемых им задач, включая оценку последствий тяжелых радиационных аварий [1]. Тем не менее последнее десятилетие НКДАР испытывает серьезные проблемы с финансированием и недостатком персонала.

Осознавая, что в современных условиях решение этих проблем напрямую зависит от успеха научной коммуникации и пиара, в 2014 г. Секретариат НКДАР разработал стратегию информационно-пропагандистской работы на ближайшее десятилетие (документ UNSCEAR/67/8). Цель была определена следующим образом: углубить понимание уровней и эффектов действия радиации среди всех заинтересованных сторон, не только исследователей и ученых, но и лиц, принимающих решения, их советников, научной общественности, студентов и журналистов. В число новых целевых аудиторий включены лица, принимающие решения, и их советники, научная общественность, студенты и журналисты. В условиях ограниченного бюджета и безусловного приоритета научной работы были выбраны традиционные инструменты научной коммуникации — общедоступный сайт, тематические информационные материалы и новостные выпуски для СМИ, контакты с правительствами и международными организациями и т. п. Кроме того, Секретариат планировал подготовить к 10-й годовщине аварии на Фукусиме новую версию Приложения А к докладу НКДАР 2013 г.

Итоги работы, сделанной в 2014–2019 гг., и планы на будущее были вынесены на обсуждение 67-й сессии. Особых дискуссий они не вызвали, предложение умудренного многолетним опытом научной коммуникации Абея Гонсалеса сконцентрировать усилия на подготовке к 10-й годовщине популярной брошюры по Фукусиме, которая должна стать хитом для широкой научной общественности наподобие широко известной брошюры 1985 г. «Радиация. Дозы и Эффекты» [2], не получила поддержки в связи с вынужденным переносом сроков подготовки обновленного Приложения А к докладу НКДАР 2013 г. Отчет Секретариата был утвержден, план работы и запрос на дополнительное финансирование коммуникационной деятельности в 2020–2024 гг. одобрены.

Однако не все так хорошо. Для большинства участников сессии, как и для членов Секретариата, тема научной коммуникации находится далеко в стороне от их чисто научных интересов. Если анализировать попытки НКДАР продвинуться в новом для него направлении деятельности с позиций опыта, накопленного МАГАТЭ, МКРЗ, ВОЗ и другими международными и национальными экспертными организациями в области коммуникации научных знаний о рисках для здоровья, вывод довольно неутешительный.

Начнем с того, что стратегия коммуникации НКДАР нацелена на углубление понимания научной информации за пределами профессионального сообщества. На самом деле, в этой сфере углублять нечего — представления общественности весьма далеки от научных знаний. Все целевые группы, с которыми собирается работать НКДАР, как и общество в целом, уверены в неизбежности

серьезного ущерба здоровью от облучения независимо от дозы, а также в катастрофическом масштабе медицинских последствий Чернобыля и Фукусимы. Например, в России разрыв между оценками респондентов и научными данными о числе погибших от радиационного воздействия в результате этих аварий достигает 3–4 математических порядков. Причем распределение ответов респондентов практически не зависит от возраста, образования, социального статуса и места проживания опрошиваемых [3]. Есть основания считать, что ситуация в других странах аналогичная. Мы видим, что разрыв между общественным мнением и научными знаниями со временем не сокращается, традиционные подходы к научной коммуникации не эффективны. Один из основных барьеров — разногласия в профессиональной среде относительно научной обоснованности и целесообразности использования линейной беспороговой гипотезы в диапазоне принципиальной научной неопределенности, но сами профессионалы пока явно недооценивают значимость консолидированного мнения науки для общественного восприятия риска.

Сохранение «статус-кво», как мы видим на примере НКДАР, уже начинает угрожать снижением финансовой устойчивости научной деятельности. Логика простая: если за 65 лет ученые не смогли ответить, насколько серьезен для человечества риск от дополнительного техногенного облучения, сопоставимого с природным фоном, стоит ли продолжать отвлекать финансовые ресурсы на продолжение этой работы, когда на повестке стоят более насущные проблемы, решение которых требуется здесь и сейчас. Неудивительно, что Совет управляющих Программой ООН по окружающей среде (UNEP), в который входят представители 58 стран, перераспределяет ресурсы уже не в пользу НКДАР. В этой ситуации, видимо, главное для экспертного сообщества — не стоять на месте, переломить внутреннюю инерцию, осознать новые вызовы. Потому что правильно сформулированная проблема — это наполовину решенная проблема.

## Заключение

Прошедшая в период 2–6 ноября 2020 г. в онлайн-режиме 67-я сессия НКДАР включала обсуждение семи научных отчетов, программу будущих работ Комитета (2020–2024), работу с общественностью, отчет Генеральной Ассамблеи ООН и организационные вопросы деятельности Комитета. По результатам обсуждения принято решение закончить и опубликовать в 2020 г. следующие документы: R.741 «Оценка облучения пациентов от медицинских источников ионизирующего излучения»; R.742 «Уровни и эффекты радиационного облучения, обусловленного аварией на атомной станции «Фукусима-1»: последствия информации, опубликованной после выхода отчета НКДАР ООН 2013 г.»; R.743 «Биологические механизмы, влияющие на прогнозируемые риски рака при воздействии радиации в малых дозах». Документ R.744 «Оценка облучения персонала от источников ионизирующего излучения» запланирован Комитетом к публикации в 2021 г.

Комитет принял решение продлить полномочия специальной группы Комитета по эффектам и механизмам действия радиации на следующий год и создал вторую специальную группу по источникам и облучению человека. Следующая сессия НКДАР ООН запланирована на 21–25 июня 2021 г.

## Литература

1. Resolution adopted by the General Assembly on 13 December 2019. A/RES/74/81. UN General Assembly. 26 December 2019. Available from: [https://www.unscear.org/docs/GAreports/2019/A\\_RES\\_74\\_81\\_E.pdf](https://www.unscear.org/docs/GAreports/2019/A_RES_74_81_E.pdf) (дата обращения 19.11.2020).
2. Радиация. Дозы, эффекты, риск. Пер. с англ. М.: Мир, 1990; 79 с. Доступно по ссылке: [http://cdn.sbor.ru/Files/file/02\\_radiatsiya\\_\\_dozu,\\_effektu,\\_risk.pdf](http://cdn.sbor.ru/Files/file/02_radiatsiya__dozu,_effektu,_risk.pdf) (дата обращения 20.11.2020).
3. Мелихова Е. М., Быркина Е. М., Першина Ю. А. О некоторых механизмах социального усиления риска для здоровья при освещении в СМИ аварии на АЭС Фукусима. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013; 58 (4): 5–16.

## References

1. Resolution adopted by the General Assembly on 13 December 2019. A/RES/74/81. UN General Assembly. 26 December 2019. Available from: [https://www.unscear.org/docs/GAreports/2019/A\\_RES\\_74\\_81\\_E.pdf](https://www.unscear.org/docs/GAreports/2019/A_RES_74_81_E.pdf) (ref. date 19.11.2020).
2. Radiacija. Dozy, jeffekty, risk. Per. s angl. M.: Mir, 1990; 79 s. Available from: [http://cdn.sbor.ru/Files/file/02\\_radiatsiya\\_\\_dozu,\\_effektu,\\_risk.pdf](http://cdn.sbor.ru/Files/file/02_radiatsiya__dozu,_effektu,_risk.pdf) (ref.date 20.11.2020)/.
3. Melikhova EM, Byrkina EM, Pershina YA. On the issue of certain mechanisms of social amplification of risk in media coverage of the Fukushima NPP nuclear accident. Medical Radiology and Radiation Safety. 2013; 58 (4): 5–16. Russian.



## СИНДРОМ ПЕДЖЕТА–ШРЕТТЕРА У ПАЦИЕНТКИ, ЗАНИМАЮЩЕЙСЯ ВОДНЫМИ ВИДАМИ СПОРТА

С. Р. Родионовская ✉, Г. Г. Торосян, Н. В. Аксенова

Федеральный научный-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Представлен случай синдрома Педжета–Шреттера у пациентки, занимающейся водным поло. Развитие заболевания отмечено на фоне интенсивных физических нагрузок. Тактика ведения пациентки была ограничена консервативным методом лечения с применением двухнедельного курса гепарина и последующими курсами диосмина и сулодексиды. Рассмотрены вопросы высокого риска посттромбофлебитического синдрома у данной категории пациентов, целесообразности применения хирургических методов лечения.

**Ключевые слова:** тромбоз, тромболизис, синдром Педжета–Шреттера, спорт

**Вклад авторов:** С. Р. Родионовская — общее руководство, написание и редактирование рукописи; Г. Г. Торосян — сбор информации, оформление списка литературы; Н. В. Аксенова — сбор информации.

**Соблюдение этических стандартов:** пациентка подписала добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Светлана Рафаиловна Родионовская  
ул. Москворечье, д. 20, г. Москва, 115409; rodionovskaya@mail.ru

**Статья получена:** 15.01.2021 **Статья принята к печати:** 17.02.2021 **Опубликована онлайн:** 13.03.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.005

## PAGET-SCHROETTER SYNDROME IN FEMALE WATER POLO PLAYER

Rodionovskaya SR ✉, Torosian GG, Aksenova NV

Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents, FMBA of Russia, Moscow, Russia

This article describes a case of Paget-Schroetter syndrome in a female water polo player. The condition was associated with strenuous exercise. The initial treatment strategy was limited to a 14-day heparin regimen followed by a course of diosmin and sulodexide. The article discusses the high risk of post-thrombotic syndrome in this cohort of patients and the rationale for a surgical intervention.

**Keywords:** thrombosis, thrombolysis, Paget-Schroetter syndrome, sports

**Author contribution:** Rodionovskaya SR supervised the study, wrote and edited the manuscript; Torosian GG collected data for the study and compiled the reference list; Aksenova NV collected data for the study.

**Compliance with ethical standards:** the patient gave voluntary informed consent to participate in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Svetlana R. Rodionovskaya  
Moskvorechye, 20, Moscow, 115409; rodionovskaya@mail.ru

**Received:** 15.01.2021 **Accepted:** 17.02.2021 **Published online:** 13.03.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.005

Сосудистые травмы верхних конечностей — редкая патология у спортсменов, однако экстремальные нагрузки в ряде спортивных дисциплин (бейсбол, водное поло, хоккей, плавание) предрасполагают к повышенному риску венозного тромбоза верхних конечностей или «тромбоза усилий» — синдрому Педжета–Шреттера (СПШ) [1].

СПШ включает тромбоз подмышечно-подключичной вены, возникающий вследствие напряженной и повторяющейся физической активности верхних конечностей. Заболевание было описано французским патологоанатомом Ж. Б. Крювелье в 1816 г., позже Д. Педжет в 1875 г. представил более подробный отчет клинической картины, а в 1894 г. Л. Шреттер был первым, кто определил сосудистую травму от напряжения мышц как потенциальный этиологический фактор. В отечественной литературе данная патология описана А. Я. Пытель в 1934 г. и названа «тромбозом от усилий».

Патогенез заболевания связан с чрезмерной нагрузкой на подключичную вену, приводящей к микротравме эндотелия и последующей активации каскада коагуляционных нарушений вследствие чрезмерной внутренней ротации, гипераддукции и отведения плеча. Гипертрофия мускулатуры спортсменов нередко ведет к сужению промежутка между ключицей и I ребром, увеличивая степень воздействия на расположенную в нем вену. В свою очередь, хроническая травматизация вены и ее притоков является причиной развития асептического

(пристеночного или облитерирующего) флебита, нередко с пристеночным тромбообразованием [1, 2].

## Описание клинического случая

Пациентка Л., 17 лет, профессионально занимающаяся в течение 10 лет водным поло (с ежедневными физическими нагрузками до 6 ч в день), была госпитализирована в ФНКЦ детей и подростков ФМБА 03.07.2019 с жалобами на отек левой верхней конечности в области плеча, увеличивающийся на фоне физической нагрузки.

Из анамнеза известно, что пациентка заболела остро 30.08.2018, когда во время соревнований появился отек левого плеча с распространением на область грудной клетки, появились выраженные боли в конечности, ограничение движений, накануне отмечалось покалывание в области плеча. В течение последующих пяти дней пациентка продолжала участие в соревнованиях, принимала нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые не имели существенного эффекта. После выполнения ультразвукового исследования мягких тканей был заподозрен тромбоз подмышечной вены. Девушку госпитализировали в отделение сосудистой хирургии по месту жительства с 04.09.2018 по 14.09.2018, где был установлен диагноз «острый тромбоз глубоких вен левой верхней конечности». При ультразвуковом дуплексном сканировании вен верхних конечностей (УЗДГ) 04.09.2018

были выявлены признаки тромбоза подмышечной вены, подключичной, плечевой, вен предплечья, без признаков реканализации. В стационаре проводили антикоагулянтную терапию (доза, режим и сроки введения препарата в выписном эпикризе не указаны); была выявлена положительная динамика клинического статуса в виде уменьшения отека левого плеча. При повторном УЗИ 10.09.2018 обнаружены УЗ-признаки начальной стадии реканализации тромба. Пациентку обследовали на наличие генетических тромбофилий и выявили полиморфизмы в гене фибриногена (C10034NT) и в гене активатора плазминогена (PAI-1). После улучшения состояния пациентку выписали, назначив диосмин + гесперидин (1000 мг/сутки), ношение компрессионного трикотажа и наблюдение у сосудистого хирурга, рекомендовавшего в сентябре 2018 г. пройти курс антикоагулянтной терапии: сулодексид 600 ЛЕ (1 ампула) парентерально внутримышечно в течение 10 дней, затем продолжить прием препарата перорально в дозе 500 ЛЕ/сутки. Терапию сулодексидом проходила непостоянно, с перерывами. Продолжала тренировки в режиме 2 ч в день.

В июне 2019 г. после очередных спортивных сборов, на фоне окончания приема сулодексида было отмечено ухудшение состояния, в виде нарастающего отека и болезненности в левом плече. Пациентка направлена в стационар с целью обследования и исключения ретромбоза на фоне тромбофилии, а также принятия решения вопроса о подборе антикоагулянтной терапии.

Ранний анамнез без особенностей. Наследственность по тромбозу не отягощена. При осмотре левая верхняя конечность имеет физиологическую окраску, по сравнению с контрлатеральной конечностью — умеренный отек плеча (разница в диаметре на 1–1,5 см), сглаженность подключичной ямки слева, пульсация на периферических артериях рук сохранена, симметричная. Была проведена дифференциальная диагностика для исключения вторичного генеза тромбоза на фоне ревматических заболеваний (системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома), наследственной тромбофилии, синдрома дисплазии соединительной ткани.

По результатам триплексного сканирования вен верхних конечностей от 04.07.2019, признаки тромбоза подкожных вен и глубоких вен обеих верхних конечностей, а также значимая клапанная недостаточность подкожных вен и глубоких вен обеих верхних конечностей на момент исследования не выявлены. Показатели коагулограммы — в пределах референсных значений: Д-димер — 451,0 нг/мл (норма: < 500 нг/мл); АЧТВ — 29,2 с (24,6–31,2 с); фибриноген — 3,1 г/л (1,70–4,20 г/л), антитромбин III — 126% (75–125%); протромбин по Квику — 100,6% (70–130%); тромбиновое время — 20,3 с (15,8–24,9 с); МНО — 0,99; волчаночный антикоагулянт — 41,9 с (30,4–45,3 с). Физиологические антикоагулянты: протеин S — 59,1% (> 56,10%) и протейн С — 130,0% (70,0–140,0%); гомоцистеин — 7,5 мкмоль/л (5,0–12,0 мкмоль/л). Активность аутоиммунитета не выявлена: антинуклеарные антитела (АНФ на НЕР-2) — 1 : 80 (норма: < 1 : 160); АТ к двуспиральной ДНК — 1,9 МЕ/мл (0–20); АТ к кардиолипину IgG — 1,90 МЕ/мл (норма: < 20); АТ к кардиолипину IgM — не обнаружено; АТ к  $\beta_2$ -гликопротеину IgG — 2,30 Ед/мл (норма: < 5,0); АТ к  $\beta_2$ -гликопротеину IgM — не обнаружены. Проведена МРТ шейного отдела позвоночника, исключены анатомические особенности, способствующие повреждению подключичной вены.

Анализ клинико-анамнестических данных (развитие симптомокомплекса острого тромбоза вен левой верхней конечности у пациентки, занимающейся профессиональным спортом, на фоне высокой физической нагрузки и прибавки мышечной массы верхнего плечевого пояса), а также исключение вторичного (аутоиммунного) генеза тромбоза позволили верифицировать диагноз «синдром Педжета–Шреттера». Возобновлена терапия сулодексидом 500 ЛЕ/сутки с ангиопротективной и антитромботической целью, рекомендовано дальнейшее наблюдение сосудистого хирурга. Занятия спортом разрешены.

### Обсуждение клинического случая

Вторичный тромбоз глубоких вен (ТГВ) верхних конечностей — достаточно хорошо известный клинический синдром. Наиболее часто он ассоциирован с имплантацией кардиостимуляторов, использованием центральных венозных катетеров, онкопатологией. Первичная группа ТГВ объединяет СПШ и синдром грудного выхода. В целом, частота возникновения ТГВ составляет 1 случай на 1000 человек в год, на долю тромбозов верхних конечностей приходится 4–10%, из которых 1/5 часть составляет СПШ [2, 3]. Ранняя диагностика и адекватное лечение СПШ позволяют избежать развития жизнеугрожающего осложнения — тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и сократить сроки восстановления пациента. По данным метаанализа, 123 случая ТГВ верхних конечностей наиболее часто встречались у спортсменов, занимающихся бейсболом и тяжелой атлетикой (26,8 и 19% соответственно), в 26,7% случаев возникли осложнения в виде ТЭЛА [4].

В настоящее время диагностика ТГВ основана на известном комплексе клинических и инструментальных исследований. Острое развитие у пациентки отека и боли верхней конечности, с иррадиацией в подмышечную ямку, сопровождавшееся локальными проявлениями в виде гиперемии, дали основание к постановке диагноза «острый ТГВ левой верхней конечности», что было подтверждено данными УЗИ. При госпитализации через 10 месяцев от дебюта заболевания в ФНКЦ детей и подростков ФМБА нами были определены следующие критерии и потенциальные факторы риска тромбоза: профессиональные занятия спортом, водным поло, увеличение количества поездок на соревнования (авиаперелеты), повторяющиеся травматические эпизоды во время игры, наращивания мышечной массы плечевого пояса, что позволило диагностировать СПШ. При дальнейшем обследовании были исключены такие факторы риска, как врожденные аномалии (добавочное шейное ребро), аутоиммунные заболевания, приводящие к высокому риску развития тромбоза, наследственность по тромбофилии.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), поиск врожденных тромбофилий следует проводить у молодых больных (в возрасте до 50 лет) в случаях, когда не удалось установить факторы, непосредственно спровоцировавшие тромбоз, а также при рецидивирующих ВТЭО [5]. Факт выявления у пациентки полиморфизма генов фибриногена (C10034NT) и активатора плазминогена (PAI-1) требует динамического наблюдения и ассоциируется с риском возникновения тромботических осложнений.

Основное значение в диагностике ТГВ имеют инструментальные методы [2]. Благодаря доступности, портативности и низкой стоимости исследования предпочтительным первоначальным диагностическим тестом является УЗДГ. Контрастная венография позволяет визуализировать весь просвет венозного русла верхней конечности, определить зоны компрессии стенки сосуда костными структурами, а также выявить рубцово-стенотическое поражение подключично-подмышечного сегмента [6, 7]. МРТ обладает самой высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (97%) среди всех неинвазивных методов диагностики. Хотя венография не является необходимой для диагностики, ее почти всегда выполняют как часть мультимодальной стратегии лечения для проведения катетер-направленного тромблизиса и планирования операции по декомпрессии [6].

На сегодняшний день нет единого мнения о стандартах лечения СПШ ввиду относительной редкости заболевания, недостаточной осведомленности и отсутствия больших рандомизированных исследований [8]. Тактика ведения пациентки по месту жительства (двухнедельный курс гепаринотерапии, с последующим переводом на прием диосмина + гесперидина 1000 мг/сутки) не совпадает с рекомендациями, согласно которым при консервативном подходе целесообразно применение антикоагулянтной терапии сроком не менее трех месяцев [5]. Отсутствие адекватной антикоагулянтной терапии могло послужить фактором риска формирования посттромботического синдрома.

К осложнениям СПШ относят ТЭЛА, рецидивирующий тромбоз и наиболее часто (до 45%) возникающий посттромботический синдром [9], что послужило основанием для разработки «активной» стратегии лечения, включающей тромблизис, тромбэктомию, чрескожную и хирургическую венопластику, венозное шунтирование и стентирование. Более агрессивный подход, а именно тромблизис и хирургическое вмешательство (катетер-направленный

тромблизис), превосходит консервативную тактику, если его проводить в течение двух недель от развития острого тромбоза. Эффективность раннего назначения катетер-направленного тромблизиса составляет, по мнению ряда авторов, 75–84%, оно существенно снижает риски развития посттромботической болезни и инвалидизации пациентов [10, 11].

Анализируя представленное клиническое наблюдение, мы не можем согласиться с позицией сосудистых хирургов, выбравших тактику непродолжительной антикоагулянтной монотерапии. Так, в одной из работ [1] были проанализированы результаты лечения 41 спортсмена с ТГВ верхних конечностей (44% женщин, средний возраст — 19 лет), в том числе 5 игроков в водное поло. У 14 пациентов был диагностирован СПШ, все они проходили лечение, включающее тромблизис/антикоагуляционную терапию с последующей резекцией первого ребра. Данная тактика была весьма успешной: возвращение в спорт было достигнуто у 93% пациентов, в среднем через 4,6 месяца после оперативного лечения; рецидив симптомов отмечен у двух спортсменов (14%).

## ВЫВОДЫ

Повышение осведомленности среди врачей первичной и неотложной медицинской помощи об особенностях тромбозов у данной категории пациентов обеспечит раннее выявление и своевременное оказание специализированной помощи (направление к сосудистому и торакальному хирургу) с проведением тромблизиса и хирургического вмешательства. Дальнейшие исследования должны быть направлены на определение преимуществ тромболитической терапии у пациентов с отсроченной диагностикой, выявление факторов, приводящих к неэффективности тромблизиса и необходимости хирургического вмешательства.

## Литература

- Chandra V, Little C, Lee JT. Thoracic outlet syndrome in high-performance athletes. *J Vasc Surg.* 2014 Oct; 60 (4): 1012–7; DOI: 10.1016/j.jvs.2014.04.013. Epub 2014 May 14. PMID: 24835692.
- Hangge P, Rotellini-Coltvet L, Deipolyi AR, Albadawi H, Oklu R. Paget-Schroetter syndrome: treatment of venous thrombosis and outcomes. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017; 7 (Suppl 3): 285–90. DOI: 10.21037/cdt.2017.08.15.
- Heil J, Miesbach W, Vogl T, Bechstein WO, Reinisch A. Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremity. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114 (14): 244–9. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0244.
- Keller RE, Croswell DP, Medina GIS, Cheng TTW, Oh LS. Paget-Schroetter syndrome in athletes: a comprehensive and systematic review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2020 Nov; 29 (11): 2417–25. DOI: 10.1016/j.jse.2020.05.015. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32868012.
- Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2015; 2: 4–52.
- Phadke DR, Sheeran DP, Wilkins LR, Kern JA, Tracci MC, Angle JF. Impact of Venous Collaterals on Clinical Outcomes in Paget-Schroetter Syndrome. *J Vasc Interv Radiol.* 2019; 30: 572–7. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.12.0.
- Bosch FTM, Nisio MD, Büller HR, van Es N. Diagnostic and therapeutic management of upper extremity deep vein thrombosis. *J Clin Med.* 2020; 9 (7): 2069. DOI: 10.3390/jcm9072069.
- Thiyagarajah K, Ellingwood L, Endres K, Hegazi A, Radford J, Iansavitchene A., et al. Post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism in patients with upper extremity deep vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019; 174: 34–39. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.12.012.
- Bleker SM, van Es N, Kleijnan A, Büller HR, Kamphuisen PW, Aggarwal A, et al. Current management strategies and long-term clinical outcomes of upper extremity venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2016 May; 14 (5): 973–81. DOI: 10.1111/jth.13291. Epub 2016 Apr 4. PMID: 26866515.
- Moore R, Wei Lum Y. Venous thoracic outlet syndrome. *Vasc Med.* 2015 Apr; 20 (2): 182–9. DOI: 10.1177/1358863X14568704. PMID: 25832605.
- Мазайшвили К. В., Дарвин В. В., Климова Н. В., Кабанов А. А., Лобанов Д. С., Можанова Г. А. Клинический случай успешного селективного катетерного тромблизиса при синдроме Педжета-Шреттера. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2018; 4 (38): 28–32.

## References

1. Chandra V, Little C, Lee JT. Thoracic outlet syndrome in high-performance athletes. *J Vasc Surg.* 2014 Oct; 60 (4): 1012–7; DOI: 10.1016/j.jvs.2014.04.013. Epub 2014 May 14. PMID: 24835692.
2. Hangge P, Rotellini-Coltvet L, Deipolyi AR, Albadawi H, Oklu R. Paget-Schroetter syndrome: treatment of venous thrombosis and outcomes. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017; 7 (Suppl 3): 285–90. DOI: 10.21037/cdt.2017.08.15.
3. Heil J, Miesbach W, Vogl T, Bechstein WO, Reinisch A. Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremity. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114 (14): 244–9. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0244.
4. Keller RE, Croswell DP, Medina GIS, Cheng TTW, Oh LS. Paget-Schroetter syndrome in athletes: a comprehensive and systematic review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2020 Nov; 29 (11): 2417–25. DOI: 10.1016/j.jse.2020.05.015. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32868012.
5. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po profilaktike i lecheniju venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij (VTJeO). *Flebologija.* 2015; 2: 4–52.
6. Phadke DR, Sheeran DP, Wilkins LR, Kern JA, Tracci MC, Angle JF. Impact of Venous Collaterals on Clinical Outcomes in Paget-Schroetter Syndrome. *J Vasc Interv Radiol.* 2019; 30: 572–7. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.12.0.
7. Bosch FTM, Nisio MD, Büller HR, van Es N. Diagnostic and therapeutic management of upper extremity deep vein thrombosis. *J Clin Med.* 2020; 9 (7): 2069. DOI: 10.3390/jcm9072069.
8. Thiyagarajah K, Ellingwood L, Endres K, Hegazi A, Radford J, Iansavitchene A., et al. Post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism in patients with upper extremity deep vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019; 174: 34–39. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.12.012.
9. Bleker SM, van Es N, Kleinjan A, Büller HR, Kamphuisen PW, Aggarwal A, et al. Current management strategies and long-term clinical outcomes of upper extremity venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2016 May; 14 (5): 973–81. DOI: 10.1111/jth.13291. Epub 2016 Apr 4. PMID: 26866515.
10. Moore R, Wei Lum Y. Venous thoracic outlet syndrome. *Vasc Med.* 2015 Apr; 20 (2): 182–9. DOI: 10.1177/1358863X14568704. PMID: 25832605.
11. Mazajshvili KV, Darvin VV, Klimova NV, Kabanov AA, Lobanov DS, Mozhanova GA. Klinicheskij sluchaj uspešnogo selektivnogo kateternogo trombolizisa pri sindrome Pedzheta-Shrettera. *Vestnik SurGU. Medicina.* 2018; 4 (38): 28–32.