

Зайцева Н.В.<sup>1,2</sup>, Землянова М.А.<sup>1,5</sup>, Кольдибекова Ю.В.<sup>1</sup>, Жданова-Заплевичко И.Г.<sup>3</sup>, Пережогин А.Н.<sup>4</sup>, Клейн С.В.<sup>1</sup>

## ОЦЕНКА АЭРОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИОРИТЕТНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЗДОРОВЬЕ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В ЗОНЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕДПРИЯТИЙ ПО ПРОИЗВОДСТВУ АЛЮМИНИЯ

<sup>1</sup>ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, Иркутск;

<sup>4</sup>Управление Роспотребнадзора по Иркутской области, 664003, Иркутск;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», 614990, Пермь

**Введение.** Актуальным является разработка научно-методического обеспечения формирования доказательной базы негативного воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения.

**Материал и методы.** Проведена сравнительная гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха территории с размещением алюминиевого производства и территории без аналогичных источников выбросов, оценены канцерогенный и неканцерогенный риски здоровью, проведено химико-аналитическое и клинико-лабораторное обследование 235 детей с оценкой негативных эффектов со стороны критических органов и систем при воздействии изучаемых факторов риска.

**Результаты.** В условиях существующего качества атмосферного воздуха, обусловленного хозяйственной деятельностью предприятия по производству алюминия, формируется неприемлемый риск развития неканцерогенных эффектов со стороны центральной нервной системы, костной системы, органов дыхания, системы крови, печени, почек. У детей в зоне экспозиции факторов риска установлено повышенное содержание марганца, никеля, хрома в крови; алюминия и фторид-иона в моче относительно показателей в группе сравнения. У детей с повышенным содержанием данных соединений в биосредах выявлены достоверные отклонения лабораторных показателей относительно аналогичных отклонений у детей в группе сравнения. Установленные негативные эффекты у детей, доказано связанные с повышенным содержанием токсичных веществ в биосредах, подтверждаются повышенной выявляемостью функциональных расстройств нервной системы, болезней органов дыхания, болезней костно-мышечной системы.

**Выводы.** Доказаны причинно-следственные связи концентраций марганца, никеля, хрома в крови, алюминия и фторид-иона в моче от концентраций данных веществ в атмосферном воздухе, а также уровня лабораторных показателей от содержания токсичных веществ в биосредах позволяют заключить, что установленные отклонения нарушений здоровья связаны с внешнесредовым воздействием конкретных факторов – марганца, никеля, хрома, алюминия и фторид-иона, – при их стабильном присутствии в атмосферном воздухе даже на уровне до 1 ПДК<sub>с.с.</sub>

Ключевые слова: атмосферный воздух; компоненты выбросов алюминиевого производства; риск здоровью; детское население; негативные эффекты; причинение вреда.

**Для цитирования:** Зайцева Н.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Жданова-Заплевичко И.Г., Пережогин А.Н., Клейн С.В. Оценка аэрогенного воздействия приоритетных химических факторов на здоровье детского населения в зоне влияния предприятий по производству алюминия. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(1): 68-75.

**Для корреспонденции:** Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, проф., зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: zem@fcrisk.ru

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования в соответствии с государственным заданием.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.02.2018

Принята к печати 18.10.2018

Zaitseva N.V.<sup>1,2</sup>, Zemlianova M.A.<sup>1,5</sup>, Koldibekova Yu.V.<sup>1</sup>, Zhdanova-Zaplevichko I.G.<sup>3</sup>, Perezhogin A.N.<sup>4</sup>, Kleyn S.V.<sup>1</sup>

## EVALUATION OF THE AEROGENIC IMPACT OF PRIORITY CHEMICAL FACTORS ON THE HEALTH OF THE CHILD POPULATION IN THE ZONE OF THE EXPOSURE OF ALUMINUM ENTERPRISES

<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation;

<sup>2</sup>E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, 614990, Russian Federation;

<sup>3</sup>Irkutsk state medical University, 664003, Irkutsk, Russian Federation;

<sup>4</sup>Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Irkutsk Region, 664003, Irkutsk, Russian Federation;

<sup>5</sup>Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990, Russian Federation

**Introduction.** There is actual development of scientific and methodological support for the formation of the evidence base of the negative impact of environmental factors on public health.

**Material and methods.** The hygienic assessment of the air quality of the territory with the placement of aluminum production and the territory without similar sources of emissions was carried out, carcinogenic and non-carcinogenic health risk was estimated, chemical-analytical and clinical-laboratory examination of 235 children was carried out to study the negative effects of the influence of the studied risk factors on critical organs and systems.

**Results.** In the conditions of the existing quality of the atmospheric air, conditioned by the economic activity of the enterprise producing aluminum, an unacceptable risk of developing non-carcinogenic effects for the central nervous

system, bone system, respiratory system, blood system, liver, kidneys (HI to 33.4) is formed. Children in the zone of exposure to risk factors have an increased (up to 4.0 times) content both of manganese, nickel, chromium in blood, and as the aluminum as fluoride ion in urine (up to 5.5 times) relative to the indices in the comparison group. Children with an elevated content of these compounds in bio medias revealed reliable deviations of laboratory parameters relative to similar parameters in children in the comparison group: a 1.2-fold increase in serum glutamic acid, a 2.2-fold increase in eosinophilia in the nasal secretion, C-terminal telopeptides, total and direct bilirubin, ACAT in blood serum by 1.2 times,  $\beta_2$ -microglobulin in blood serum – by 1.8 times. The established negative effects in children, proven to be associated with an increased content of toxic substances in the bio medias, are confirmed by the increased detectability of functional disorders of the autonomic and central nervous system (5.5 times more often), respiratory diseases (2.9 times), musculoskeletal diseases system (in 1.3-1.5 times). Substantiated indices of negative effects must be taken into account when conducting sanitary and epidemiological examinations and developing measures for the prevention of functional diseases of the central nervous system, bone system, respiratory system, liver, kidneys in children permanently residing in a residential building in the zone of emission sources of aluminum plants.

**Key words:** atmospheric air; components of emissions of aluminum production; health risk; children's population; negative effects.

**For citation:** Zaitseva N.V., Zemlianova M.A., Koldibekova Yu.V., Zhdanova-Zaplesvichko I.G., Perezhogin A.N., Kleyn S.V. Evaluation of the aerogenic impact of priority chemical factors on the health of the child population in the zone of the exposure of aluminum enterprises. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(1): 68-75. (In Russ.).

**For correspondence:** Marina A. Zemlyanova, MD, Ph.D., Marina A., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Techniques Department, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: zem@fcrisk.ru

**Information about authors:**

Zaitseva N.V., <http://orcid.org/0000-0003-2356-1145>; Zemlianova M.A., <http://orcid.org/0000-0002-8013-9613>; Koldibekova Yu.V., <http://orcid.org/0000-0002-3924-4526>; Zhdanova-Zaplesvichko I.G., <http://orcid.org/0000-0003-0916-0302>; Perezhogin A.N. <http://orcid.org/0000-0003-3537-7564>; Kleyn S.V.: <http://orcid.org/0000-0002-2534-5713>.

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

*Acknowledgements.* The study was carried out in the framework of budget financing in accordance with the state task.

Received: 27 February 2018

Accepted: 18 October 2018

## Введение

В целях установления и предотвращения вредного воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения, закреплённых в 52-ФЗ «О Санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», актуальным является разработка научно-методического обеспечения формирования доказательной базы негативного воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения<sup>1</sup>. Согласно мнению экспертов ВОЗ, основным инструментом для решения подобного рода задач является выявление устойчивых причинно-следственных связей нарушений состояния здоровья с воздействием внешнесредовых факторов и в первую очередь химических [1].

Регионы с размещением крупных алюминиевых производств (с мощностью производства более 1 млн тонн в год) стабильно входят в список «Приоритетные города России с наибольшим уровнем загрязнения атмосферы» [2]. Производство алюминия в России базируется преимущественно на технологии полного цикла (от добычи бокситов до выпуска сплавов) и сопровождается при этом выделением в атмосферный воздух значительного количества токсичных веществ. В состав выбросов предприятий входят оксид углерода; пыль неорганическая, обогащённая соединениями никеля, хрома (VI), марганца; диоксид серы; смолистые вещества; бенз(а)пирен; летучие органические соединения. Специфическими компонентами, связанными с особенностями технологического процесса производства алюминия, являются алюминийсодержащие соединения преимущественно в виде диоксида алюминия триоксида и соединения фтора в виде фтористых газообразных соединений и фторидов неорганических плохо растворимых [3]. В регионах с размещением промышленных алюминиевых производств наблюдается систематическое

нарушение санитарно-гигиенических требований к обеспечению качества атмосферного воздуха населённых мест. Стабильно регистрируется до 50% проб атмосферного воздуха с концентрацией загрязняющих веществ от 1,3 до 12 ПДКс.с. [4].

Приоритетные компоненты выбросов алюминиевого производства относятся к 1–2 классу опасности химических веществ. При постоянном ингаляционном поступлении обладают политропным действием на организм с преимущественным поражением органов дыхания (в виде бронхита, бронхиальной астмы), центральной нервной системы (снижение концентрации внимания и памяти, когнитивной функции), костной (деформации опорно-двигательного аппарата) и иммунной систем<sup>2</sup> [5–13]. Анализ вклада приоритетных факторов в неприемлемый уровень риска здоровью населения жилой застройки в зоне влияния типичного предприятия промышленного производства показал, что наибольший вклад в суммарный риск несут поражения органов дыхания и иммунной системы (более 30%), нарушение процессов развития, в том числе врожденные пороки (более 20%), дополнительная смертность, болезни центральной нервной системы, болезни печени и почек составляют от 1,5 до 10% [14].

Анализ заболеваемости детей как наиболее чувствительной субпопуляции к воздействию химических факторов, проживающих в жилой застройке в зоне влияния алюминиевого производства, свидетельствует о превышении уровня первичной заболеваемости в сравнении со среднероссийскими показателями по болезням органов дыхания. Так, уровень хронического бронхита, бронхиальной астмы в 1,3–2 раза выше, ЦНС – выше в 2 раза, костно-мышечной системы, врожденных пороков – выше в 1,2–3 раза [4].

<sup>1</sup> Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ ст. 42 (ред. от 29.07.2017 г.) URL: <http://fzrf.su/zakon/o-sanitarno-ehpidemiologicheskoy-blagopoluchii-52-fz/st-42.php> (дата обращения: 21.02.2018 г.).

<sup>2</sup> Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ: Р 2.1.10.1920–04. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.

В связи с вышесказанным, актуальным является выявление и оценка связи нарушений здоровья у детей с аэрогенным воздействием приоритетных химических факторов риска, вызванных хозяйственной деятельностью предприятий по производству алюминия [15–17].

Целью настоящего исследования являлась оценка аэрогенного воздействия приоритетных химических факторов на здоровье детского населения в зоне влияния предприятий по производству алюминия.

## Материал и методы

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха территории с размещением алюминиевого производства (территория наблюдения) и территории без аналогичных источников выбросов (территория сравнения) проведена по данным Федерального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга за период 2014–2016 гг. Оценку данных проводили в соответствии с ГН 2.1.6.1338–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населённых мест».

Оценки канцерогенного и неканцерогенного рисков здоровью детского населения территории наблюдения и сравнения в условиях хронического аэрогенного воздействия выполнены в соответствии с Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду (Р 2.1.10.1920–04) с расчётом канцерогенного и неканцерогенного индексов опасности (*ICR*, *HQ*).

Для установления причинно-следственных связей нарушения здоровья с воздействием факторов риска проведена эпидемиологическая оценка заболеваемости детского населения исследуемых территорий по данным фактической обрабатываемости за медицинской помощью (данные фонда ОМС) за 2015 год. Количественную оценку связи развития заболевания у детей с аэрогенным воздействием изучаемых химических соединений проводили на основании расчёта отношения шансов (*OR*) и его доверительного интервала (*DI*). Для оценки достоверности наличия связи «воздействие – негативный эффект» рассчитывали 95%-ный *DI*. Критериями наличия достоверной связи являлись  $OR \geq 1$  и нижняя граница  $DI > 1$  [18].

Углублённым обследованием охвачено 235 детей в возрасте 3–10 лет, постоянно проживающих в селитебной застройке в зоне влияния алюминиевого производства. В группу наблюдения вошло 189 детей (52,6% девочек, 47,4% мальчиков от общего числа обследованных детей). В группу сравнения – 46 детей (52% девочек, 48% мальчиков), проживающих в селитебной застройке в зоне отсутствия влияния изучаемых химических факторов. Выборки по половозрастному составу, социально-бытовым условиям проживания, среднему уровню материального обеспечения, по частоте и характеру вредных привычек и профессиональных вредностей у родителей были сопоставимыми. На момент обследования дети не имели острых инфекционных заболеваний не менее, чем в течение четырёх недель до начала исследования. Исследования детей выполнены с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 года с дополнениями 2013 года и получением от законного представителя каждого обследованного ребенка письменного информированного согласия на добровольное участие в обследовании.

Химико-аналитическое исследование биосред (крови и мочи) у детей на содержание загрязняющих веществ осуществляли в соответствии с действующими методиче-

скими указаниями: МУК 4.1.3230–14<sup>3</sup>, МУК 4.1.773–99<sup>4</sup>, МУК 4.1.3040–12<sup>5</sup>, СТО М 25–2016<sup>6</sup> с использованием аналитического оборудования: масс-спектрометр *Agilent 7500cx* (США), иономер лабораторный автоматизированный ИЛА-2 (Россия). Исследования проведены в отделе химико-аналитических методов ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (зав. – доктор биол. наук Т.С. Уланова). Оценку установленного содержания алюминия и фторид-иона в моче проводили относительно референтных уровней (*RfL*) [19] и показателей в группе сравнения.

Перечень лабораторных показателей для изучения негативных эффектов со стороны критических органов и систем сформирован с учётом прогнозируемых негативных эффектов при воздействии изучаемых факторов риска на критические органы и процессы: костная система – содержание *N*-остеокальцина, *C*-концевых телопептидов, фосфора и магния, активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы в сыворотке крови, уровень ионизированного кальция в цельной крови; органы дыхания – содержание эозинофилов, нейтрофилов в назальном секрете, индекса эозинофилии; центральная нервная система – содержание глутаминовой кислоты,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты в сыворотке крови; кровь и кроветворные органы – содержание эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, гемоглобина, гематокрита в крови; белоксинтезирующая функция печени, выделительно-концентрационная функция желчевыводящей системы – активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и аспартатминотрансферазы (АСАТ), уровень общего и прямого билирубина, общего белка и альбумина в сыворотке крови; выделительная функция почек – содержание креатинина,  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови. Анализ лабораторных показателей в крови проводили с помощью стандартных унифицированных методов [20] на анализаторе электролитов крови *EasyLyte Calcium*, на автоматическом гематологическом *AcT5diff AL*, биохимическом *Keylab* и иммуноферментном *Elx808IU* анализаторах.

Для выявления и оценки зависимости концентрации изучаемых веществ в крови/моче от экспозиции (суммарной суточной концентрации из атмосферного воздуха) при ингаляционном поступлении выполняли математическое моделирование для каждого химического вещества, имеющего достоверные отклонения. Математическая модель представляет собой линейное уравнение вида:

$$x = a + bD,$$

где  $x$  – средняя годовая концентрация исследуемого вещества в крови/моче, мг/дм<sup>3</sup>;  $D$  – средняя суточная концентрация, исследуемого вещества, мг/(кг · день);  $a$ ,  $b$  – параметры модели, характеризующие начальный уровень концентрации вещества в крови/моче и скорость абсорбции.

<sup>3</sup> Методика измерений массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: МУК 4.1.3230–14. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2014.

<sup>4</sup> Количественное определение ионов фтора в моче с использованием ионселективного электрода: МУК 4.1.773–99. Определение химических соединений в биологических средах: Сб-к метод. указаний. МУК 4.1.763–4.1.779–99. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. С. 97–105.

<sup>5</sup> Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.3040–12. Измерение массовых концентраций химических соединений в биологических средах: Сб-к метод. указаний по методам контроля. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. С. 19–20.

<sup>6</sup> Методика измерений массовых концентраций алюминия в биологических средах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: СТО М25–2016. Пермь, 2016. – 21 с.

Таблица 1

Сравнительный анализ содержания металлов и органических соединений (в мг/дм<sup>3</sup>) в биосредах детей группы наблюдения и группы сравнения

Биосреда	Вещество	Среднее значение ± ошибка ( $M \pm m$ )		Доля детей группы наблюдения с повышенным показателем относительно показателя в группе сравнения, %	Кратность различий средних, раз	Достоверность различий средних, ( $p \leq 0,05$ )
		Группа наблюдения, $n = 189$	Группа сравнения, $n = 46$			
Кровь	Марганец	0,011 ± 0,001	0,008 ± 0,001	81,7	1,4	0,0001
	Никель	0,003 ± 0,001	0,001 ± 0,0003	40,9	3,0	0,0001
	Свинец	0,016 ± 0,002	0,013 ± 0,003	46,2	1,2	0,013
	Хром	0,004 ± 0,0005	0,001 ± 0,0003	89,2	4,0	0,0001
	Медь	0,805 ± 0,071	0,665 ± 0,078	53,8	1,2	0,011
	Бенз(а)пирен	0,002 ± 0,0002	НПО*	5,6	–	0,0001
Моча	Алюминий	0,036 ± 0,004	0,008 ± 0,003	93,5	4,5	0,0001
	Фторид-ион	0,534 ± 0,052	0,356 ± 0,061	59,1	1,5	0,0001

Примечание. \*НПО – нижний предел обнаружения бенз(а)пирена в крови 0,00002 мг/дм<sup>3</sup>.

Расчёт параметров модели выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistika 6.0 и специальных программных продуктов с приложениями MS-Office. Оценку достоверности параметров и адекватности модели проводили на основании однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера ( $F > 3,96$ ), коэффициенту детерминации ( $R^2$ ) и  $t$ -критерию Стьюдента ( $t > 2$ ) при заданном уровне значимости  $p \leq 0,05$  [21]. Исследования выполнены в отделе математического моделирования систем и процессов ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (зав. канд. техн. наук Д.А. Кирьянов). При построении математических моделей определяли 95%-ные доверительные границы. В качестве адекватных моделей выбраны модели, соответствующие статистическому критерию и отвечающие требованию биологического правдоподобия. При установлении адекватной модели, отражающей исследуемую зависимость, концентрацию вещества в крови принимали в качестве маркера хронической экспозиции.

## Результаты

Установлено, что качество атмосферного воздуха в жилой застройке в зоне влияния предприятия по производству алюминия характеризуется превышением гигиенических нормативов по содержанию бенз(а)пирена (за последние 5 лет в среднем до 10,3 ПДК<sub>с.с.</sub>), взвешенных веществ и фтористого водорода (до 12,4–12,5 ПДК<sub>с.с.</sub>), диоксида азота (до 1,3 ПДК<sub>с.с.</sub>) и стабильным присутствием фторидов неорганических плохо растворимых, алюминия, марганца, никеля, хрома (VI), меди, серы диоксида на уровне до 1 ПДК<sub>с.с.</sub>

Существующее качество атмосферного воздуха формирует недопустимые индивидуальные канцерогенный и неканцерогенный риски здоровью детского населения (из группы, сформированной для проведения углублённых медико-биологических исследований) при комбинированном поступлении химических веществ. Канцерогенный риск установлен на уровне от 2,7E-04 до 1,7E-03 за счёт содержания хрома (VI) (вклад 99,1%) и бенз(а)пирена (0,9%). Индивидуальный неканцерогенный хронический риск превышает допустимое значение индекса опасности ( $HI \leq 1$ ) для всей группы детей в отношении нарушений со стороны органов дыхания  $HI$  от 23,4 до 33,4, иммунной системы – от 13,0 до 33,0, ЦНС – от 6,2 до 9,1, системы крови – от 3,8 до 6,1, вегетативной нервной системы – от

1,0 до 3,1, костной системы – от 1,2 до 1,82; почек – от 1,60 до 1,76, печени – от 1,1 до 1,72. Вклад в недопустимый уровень риска, связанный с содержанием в атмосферном воздухе изучаемых химических веществ с аддитивным характером действия в отношении критических органов и систем, достигает 70%.

У детей группы наблюдения установлена повышенная заболеваемость, ассоциированная с воздействием идентифицированных факторов риска, относительно заболеваемости у детей группы сравнения по болезням костной системы выше в 5,3 раза, ЦНС – в 1,5 раза, органов дыхания и врожденных аномалий – в 1,2–1,3 раза. Вероятность возникновения дополнительных случаев заболевания в следующем году может составить 132 случая, из них 25% случаев связано с воздействием идентифицированных факторов риска. Установлена достоверная связь (по показателю отношения шансов) между повышенным уровнем заболеваемости экспонированных детей с воздействием идентифицированных факторов риска ( $OR = 4,7–36,5$ ,  $CI = 2,4–99,2$ ).

Результаты углублённых исследований биосред детей группы наблюдения показали статистически достоверные различия среднего содержания свинца, марганца, никеля, хрома, меди в крови относительно аналогичных показателей в крови детей группы сравнения (кратность превышения составила 1,2–4,0 раза,  $p = 0,0001–0,013$ ) (табл. 1).

Частота регистрации проб крови с повышенным содержанием химических веществ составила от 40,9% (по никелю) до 89,2% (по хрому) от общего количества исследованных проб. В крови детей группы наблюдения идентифицирован бенз(а)пирен на уровне  $0,002 \pm 0,0002$  мг/дм<sup>3</sup>, не выявленный в крови детей группы сравнения. Средняя концентрация фторид-иона и алюминия в моче детей группы наблюдения превысила аналогичные показатели у детей группы сравнения в 1,5 и 4,5 раза соответственно; референтные значения ( $RfL$  фторид-иона в моче составила 0,2 мг/дм<sup>3</sup>, алюминия в моче –  $0,0065 \pm 0,0035$  мг/дм<sup>3</sup>) в 2,7 и в 5,5 раза соответственно ( $p = 0,0001$ ). Частота регистрации проб мочи с повышенным уровнем фторид-иона составила 59,1%, алюминия – 93,5%.

Моделирование зависимости «концентрация химического вещества в атмосферном воздухе – содержание вещества в крови/моче» позволило получить адекватные модели зависимости, представленные в табл. 2.

Таблица 2

Модели зависимости содержания химических веществ (в мг/дм<sup>3</sup>) в крови/моче от концентрации в атмосферном воздухе

Биосреда	Вещество	Уравнение зависимости	Уровень значимости маркера экспозиции, мг/дм <sup>3</sup>	Коэффициент детерминации (R <sup>2</sup> )	Критерий достоверности (p ≤ 0,05)
Кровь	Марганец	y = 0,00794 + 25,48883x	9,7 · 10 <sup>-6</sup>	0,178	0,0001
	Никель	y = 0,00009 + 70,24971x	1,6 · 10 <sup>-5</sup>	0,390	0,005
	Хром	y = -0,00051 + 185,44196x	1,2 · 10 <sup>-5</sup>	0,188	0,0001
Моча	Алюминий	y = -0,01641 + 40,67914x	0,0005	0,262	0,0001
	Фторид-ион	y = 0,001 + 9,8058x	0,0001	0,380	0,002

Данные модели позволили обосновать концентрации марганца, никеля, хрома в крови, алюминия и фторид-иона в моче в качестве маркеров ингаляционной экспозиции.

При оценке баланса нейромедиаторов возбуждения и торможения в нейронах ЦНС установлено повышенное содержание глутаминовой кислоты в сыворотке крови детей группы наблюдения (101,48 ± 8,65 мкмоль/дм<sup>3</sup>), кратность превышения составила 1,2 раза относительно показателя в группе сравнения (p = 0,003) (табл. 3).

Средняя концентрация γ-аминомасляной кислоты в сыворотке крови достоверно снижена в 1,2 раза (0,11 ± 0,02 мкмоль/дм<sup>3</sup>) относительно показателя в группе сравнения (p = 0,044). Доказана причинно-следственная связь вероятности повышения уровня глутаминовой кислоты в сыворотке крови при повышенном содержании в крови марганца и никеля (R<sup>2</sup> = 0,19–0,53; 11,87 ≤ F ≤ 129,88; p = 0,0001–0,002), повышенным уровнем алюминия в моче (R<sup>2</sup> = 0,55; F = 120,89; p = 0,0001).

В ходе оценки показателей, характеризующих сенсбилизацию верхних и нижних отделов дыхательных пу-

тей, установлено, что среднее значение индекса эозинофилии в назальном секрете в 2,2 раза выше аналогичного показателя у детей группы сравнения (p = 0,003). При этом выявлено, что количество случаев регистрации повышенного уровня данного показателя крови детей группы наблюдения составило 19,9% при 13,3% случаев в группе сравнения (кратность различий 1,5 раза, p = 0,002). Установлены достоверные причинно-следственные связи между повышенным индексом эозинофилии в назальном секрете и повышенным уровнем марганца и никеля в крови (R<sup>2</sup> = 0,16; 24,18 ≤ F ≤ 82,49; p = 0,0001–0,001); повышенным уровнем алюминия и фторид-ионов в моче (R<sup>2</sup> = 0,19–0,36; 11,73 ≤ F ≤ 107,46; p = 0,0001–0,002).

При оценке состояния системы крови и процессов кроветворения обращает на себя внимание то, что у детей группы наблюдения среднее содержание лейкоцитов достоверно ниже в 1,2 раза, чем показатель у детей в группе сравнения (p = 0,011). При этом частота регистрации проб с пониженным уровнем лейкоцитов в крови детей группы наблюдения составила 28,0% случаев при 20,9%

Таблица 3

Лабораторные показатели в сыворотке крови у детей, проживающих в зоне и вне зоны аэрогенного воздействия химических факторов алюминиевого производства

Показатель	Группа наблюдения, n = 189			Группа сравнения, n = 46			Достоверность различий (p ≤ 0,05)	
	среднее значение (M ± m)	частота регистрации проб с отклонением от физиологической нормы, %		среднее значение (M ± m)	частота регистрации проб с отклонением от физиологической нормы, %		по средним значениям	по кратностям превышения физиологической нормы
		выше	ниже		выше	ниже		
Глутаминовая кислота, мкмоль/дм <sup>3</sup>	101,48 ± 8,65	17,4	26,1	85,43 ± 5,72	2,3	46,5	<b>0,003</b>	0,207
Гамма-аминомасляная кислота, мкмоль/дм <sup>3</sup>	0,11 ± 0,02	0,0	12,3	0,14 ± 0,02	0,0	2,5	<b>0,044</b>	0,287
Индекс эозинофилии, %	8,67 ± 2,27	19,9	0,0	3,91 ± 2,07	13,3	0,0	<b>0,003</b>	<b>0,002</b>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>	5,75 ± 0,29	18,3	28,0	6,69 ± 0,65	34,9	20,9	<b>0,011</b>	<b>0,012</b>
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /дм <sup>3</sup>	4,32 ± 0,05	0,0	2,2	4,19 ± 0,08	0,0	18,6	<b>0,008</b>	<b>0,012</b>
Ретикулоциты, %	0,41 ± 0,02	1,1	0,0	0,37 ± 0,03	0,0	0,0	<b>0,031</b>	0,318
Ионизированный кальций, ммоль/дм <sup>3</sup>	1,17 ± 0,01	92,9	0,0	1,13 ± 0,02	63,4	2,4	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>
Фосфор, ммоль/дм <sup>3</sup>	1,52 ± 0,05	1,1	7,6	1,64 ± 0,053	0,0	0,0	<b>0,001</b>	<b>0,033</b>
N-остеокальцин, нг/мл	15,17 ± 1,52	0,0	92,9	18,09 ± 1,91	0,0	97,6	<b>0,021</b>	<b>0,014</b>
C-концевые теплопептиды, нг/см <sup>3</sup>	1,89 ± 0,17	16,7	0,0	1,66 ± 0,08	0,0	0,0	<b>0,014</b>	0,097
Тартрат-резистентная кислая фосфатаза, Е/дм <sup>3</sup>	6,66 ± 0,36	97,6	0,0	5,92 ± 0,33	100,0	0,0	<b>0,003</b>	<b>0,002</b>
Билирубин общий, мкмоль/дм <sup>3</sup>	9,76 ± 0,69	7,5	0,0	6,49 ± 1,21	2,2	0,0	<b>0,0001</b>	0,468
Билирубин прямой, мкмоль/дм <sup>3</sup>	2,74 ± 0,17	11,2	0,0	2,13 ± 0,32	4,4	0,0	<b>0,002</b>	0,641
АЛАТ, Е/дм <sup>3</sup>	12,50 ± 0,55	0,0	0,5	11,87 ± 0,87	0,0	0,0	0,233	0,319
АСАТ, Е/дм <sup>3</sup>	30,25 ± 1,19	10,9	0,0	26,79 ± 1,14	0,0	0,0	<b>0,0001</b>	<b>0,003</b>
Креатинин, мкмоль/дм <sup>3</sup>	58,33 ± 1,50	0,5	0,0	55,74 ± 1,49	0,0	0,0	<b>0,017</b>	0,317
β <sub>2</sub> -микрोगлобулин, нг/см <sup>3</sup>	1,72 ± 0,19	5,0	0,0	0,926 ± 0,069	0,0	0,0	<b>0,000</b>	0,262

в группе сравнения ( $p = 0,012$ ). Напротив, в сыворотке крови детей группы наблюдения зафиксировано среднее содержание эритроцитов и ретикулоцитов (предшественников эритроцитов в процессе кроветворения, характеризующих скорость эритропоэза) соответственно на уровне  $4,32 \pm 0,05 \cdot 10^{12}/\text{дм}^3$  и  $0,41 \pm 0,02 \%$ , что достоверно превысило данные показатели в крови детей группы сравнения ( $p = 0,008-0,031$ ). Установлена связь вероятности повышения ретикулоцитов в крови при повышении марганца в крови ( $R^2 = 0,39$ ;  $F = 8,50$ ;  $p = 0,015$ ).

Оценка показателей, характеризующих состояние костной ткани, позволила установить тенденцию к нарушению баланса фосфорно-кальциевого обмена. Выявлено повышенное содержание ионизированного кальция в крови детей группы наблюдения, среднее значение которого ( $1,17 \pm 0,014 \text{ ммоль}/\text{дм}^3$ ) достоверно превысило аналогичный показатель у детей группы сравнения ( $p = 0,0001$ ). При этом частота регистрации проб с повышенным уровнем ионизированного кальция в крови детей группы наблюдения составила 92,9% случаев при 63,4% в группе сравнения (кратность превышения составила 1,5 раза,  $p = 0,0001$ ). Установлена причинно-следственная связь вероятности повышения уровня ионизированного кальция в цельной крови при повышенном выведении алюминия с мочой ( $R^2 = 0,47$ ;  $F = 84,64$ ;  $p = 0,001$ ). Обращает на себя внимание среднее значение фосфора в сыворотке крови детей группы наблюдения ( $1,52 \pm 0,05 \text{ ммоль}/\text{дм}^3$ ), которое достоверно ниже аналогичного показателя в группе сравнения ( $p = 0,001$ ). Зарегистрировано 7,6% проб от общего количества исследованных проб со сниженным уровнем фосфора в сыворотке крови детей группы наблюдения при отсутствии таковых в группе сравнения ( $p = 0,033$ ). Оценка маркеров костного метаболизма подтверждает выявленные нарушения в структуре костной ткани. Установлено, что у детей группы наблюдения уровень *N*-остеокальцина (маркер скорости синтеза костной ткани) в сыворотке крови в 1,2 раза ниже показателя у детей группы сравнения ( $p = 0,021$ ). Оценка уровня тартрат-резистентной кислой фосфатазы и *S*-концевых телопептидов в сыворотке крови (маркеры резорбции костной ткани) свидетельствует о достоверном повышении данных показателей относительно аналогичных группы сравнения ( $p = 0,003-0,014$ ). Доказана причинно-следственная связь повышенного уровня *S*-концевых телопептидов в сыворотке крови с повышенным уровнем фторид-иона в моче ( $R^2 = 0,59$ ;  $F = 177,41$ ;  $p = 0,0001$ ).

При оценке состояния выделительно-концентрационной функции желчевыводящих путей установлено повышенное содержание общего и прямого билирубина в сыворотке крови у детей группы наблюдения ( $9,76 \pm 0,69 \text{ мкмоль}/\text{дм}^3$  и  $2,74 \pm 0,17 \text{ мкмоль}/\text{дм}^3$  соответственно), что в 1,5 и 1,3 раза выше показателей в группе сравнения ( $p = 0,0001-0,002$ ). Установлена достоверная причинно-следственная связь повышенного уровня общего и прямого билирубина в сыворотке крови с повышенным содержанием хрома в крови ( $R^2 = 0,47-0,66$ ;  $45,59 \leq F \leq 139,67$ ;  $p = 0,0001$ ).

Оценка цитолитической активности выявила достоверное повышение активности АСАТ в сыворотке крови детей группы наблюдения относительно данного показателя в группе сравнения ( $p = 0,0001$ ). Количество случаев регистрации повышенной активности АСАТ у детей группы наблюдения составило 10,9% при отсутствии таковых проб в группе сравнения ( $p = 0,003$ ). Доказана достоверная причинно-следственная связь повышенного уровня АСАТ в сыворотке крови с повышенным уровнем хрома

в крови ( $R^2 = 0,64$ ;  $F = 102,10$ ;  $p = 0,0001$ ), что может обуславливать повышенную проницаемость мембран клеток печени.

Исследование показателей, характеризующих выделительную функцию почек у детей группы наблюдения, выявило повышение содержания креатинина ( $58,33 \pm 1,50 \text{ мкмоль}/\text{дм}^3$ ) и  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови как маркеров нарушения функции почечных канальцев до 1,8 раза относительно аналогичных показателей у детей группы сравнения ( $p = 0,0001-0,017$ ). Доказана достоверная связь повышенного уровня  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови с повышенным содержанием хрома в крови ( $R^2 = 0,29$ ;  $F = 5,49$ ;  $p = 0,049$ ).

Из 189 обследованных детей вред здоровью доказан у 72% из них, наибольшее число (50%) составили дети, у которых вред выражен в виде заболеваний, связанных с врождёнными пороками и аномалиями развития, у 32% детей – в виде заболеваний ЦНС, у 30% детей – в виде заболеваний опорно-двигательного аппарата, органов дыхания, системы крови. Обращает на себя внимание и то, что у 24% детей негативные эффекты со стороны здоровья были диагностированы одновременно в 2–4 классах заболеваний (в соответствии с МКБ-10).

В сохраняющихся условиях прогнозируемой популяционный риск возникновения дополнительных случаев заболевания может составить более 6 тыс. случаев в год, из них порядка 40% связано именно с аэрогенным воздействием идентифицированных факторов риска. Возникновение дополнительных случаев заболеваний влечёт за собой экономические потери, которые ориентировочно могут составить в целом около 600 млн руб., в том числе связанные с воздействием идентифицированных химических факторов риска – порядка 400 млн. рублей в год.

## Обсуждение

Методами санитарно-гигиенического анализа и оценкой риска показано, что содержание в атмосферном воздухе фтористого водорода на уровне до 12,5 ПДК<sub>с.с.</sub> и стабильное присутствие фторидов неорганических, алюминия, марганца, никеля, хрома (VI) на уровне до 1 ПДК<sub>с.с.</sub> формируют неприемлемый риск развития неканцерогенных эффектов со стороны ЦНС, костной системы, органов дыхания, системы крови, печени, почек (*HI* от 1,0 до 33,4). Канцерогенный риск установлен на уровне от 2,7E-04 до 1,7E-03 за счёт содержания хрома (VI) (вклад 99,1%) и бенз(а)пирена (вклад 0,9%).

Химико-аналитическими методами установлено, что у экспонированных детей группы наблюдения содержание марганца, никеля, хрома в крови в 1,4–4,0 раза выше относительно значения аналогичных показателей в группе сравнения ( $p = 0,0001$ ), фторид-иона и алюминия в моче в 1,5–4,5 раза выше относительно значения аналогичных показателей в группе сравнения ( $p = 0,0001$ ) и в 2,7 и 5,5 раза соответственно относительно референтных значений ( $p = 0,0001$ ).

Установленные достоверные зависимости между концентрацией марганца, никеля, хрома, алюминия и фтористого водорода в атмосферном воздухе и содержанием марганца, никеля, хрома в крови, алюминия и фторид-иона в моче позволили обосновать концентрации данных веществ в качестве маркеров ингаляционной экспозиции. Это свидетельствует о том, что повышенные концентрации изучаемых химических веществ в биосредах зависят от их аэрогенного поступления из атмосферного воздуха.

По результатам биохимических исследований у детей группы наблюдения установлен комплекс негативных эффектов, лабораторные показатели которых имеют от-

клонения от показателей группы сравнения, доказано связанные с повышенным содержанием в крови марганца, хрома, никеля; в моче алюминия и фторид-иона. Негативные эффекты проявляются в виде нарушения баланса нейромедиаторов с усилением процесса возбуждения в нейронах ЦНС (повышение уровня глутаминовой кислоты в сыворотке крови); сенсбилизации верхних и нижних отделов дыхательных путей (повышение индекса эозинофилии в назальном секрете); нарушения процесса кроветворения с повышением эритропоэза (повышение уровня ретикулоцитов в крови); нарушения метаболизма костной ткани с повышением скорости резорбции (повышения  $C$ -концевых телопептидов в сыворотке крови); снижения экскреторной (билирубин-выделительной) функции печени (повышение общего и прямого билирубина в сыворотке крови); повышения активности цитолиза (повышение АСАТ в сыворотке крови); тенденции к нарушению функции почек со снижением канальцевой секреции (повышение  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови). Установленные негативные эффекты соотносятся с результатами зарубежных научных исследований [22–27].

Установленные негативные эффекты у детей группы наблюдения подтверждаются зарегистрированной повышенной выявляемостью функциональных расстройств вегетативной и центральной нервной системы в виде синдрома гиперреактивности с дефицитом внимания в 5,5 раза чаще, синдрома вегетативных дисфункций – чаще в 1,3 раза, сформировавшихся в период роста и развития детей, а также в ante- и интранатальном периодах – чаще в 2,3 раза; болезней органов дыхания преимущественно в виде хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей – чаще в 2,9 раза; болезней костно-мышечной системы, проявляющихся в виде нарушений осанки, сколиоза, приобретённой деформации суставов – чаще в 1,3–1,5 раза, остеопенического синдрома – чаще в 2 раза. Установлено нарушение процессов развития в виде сформированных врождённых пороков развития сердца и почек в 1,5 раза чаще и малых аномалий развития почек – в 1,6 раза чаще. Выявленные особенности структуры и распространенности заболеваний у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия химических факторов, обусловленных деятельностью алюминиевого производства, согласуются с данными ряда исследований о риске и патогенетических механизмах воздействия изучаемых токсических веществ на критические органы и системы [14, 28–30].

На основании имеющихся доказанных достоверных зависимостей: концентрация марганца, никеля, хрома в крови, алюминия и фторид-иона в моче от концентраций данных веществ в атмосферном воздухе; повышения уровня глутаминовой кислоты,  $C$ -концевых телопептидов, АСАТ, общего и прямого билирубина,  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови, индекса эозинофилии в назальном секрете, ретикулоцитов в крови от повышенного содержания марганца, хрома, никеля в крови; алюминия и фторид-иона в моче, можно судить о том, что установленные отклонения связаны с внешнесредовым воздействием конкретных факторов – марганца, никеля, хрома, алюминия и фторид-иона (долевой вклад составил от 16 до 64%) при их стабильном присутствии в атмосферном воздухе даже на уровне до 1 ПДК<sub>с.с.</sub>

Таким образом, результаты оценки риска, эпидемиологических исследований, присутствие в биологических средах обследованных детей химических веществ, адекватных идентифицированным факторам риска, связанным с хозяйственной деятельностью предприятий по производству алюминия, изменения лабораторных показателей

нарушения здоровья, достоверно связанные с повышенным содержанием в биосредах изучаемых химических веществ, указывают на доказательство причинения вреда детскому здоровью марганцем, никелем, хромом, алюминием и фторсодержащими соединениями, вызванных деятельностью предприятий по производству алюминия.

В связи с этим в адресных профилактических мероприятиях, направленных на снижение последствий реализации риска и причиненного вреда здоровью, нуждается порядка 20 тыс. человек жилой застройки из зоны влияния предприятия по производству алюминия. Выявленные негативные эффекты со стороны критических органов и систем необходимо учитывать при проведении санитарно-эпидемиологической экспертизы по установлению у детей связи нарушения здоровья с аэрогенным воздействием приоритетных химических факторов алюминиевого производства и разработки программы по минимизации рисков здоровью населения в зоне влияния хозяйственной деятельности предприятий по производству алюминия.

В качестве мер, направленных на минимизацию рисков здоровью, рассматривается возможное сокращение выбросов предприятия по бенз(а)пирену и фтористому водороду до уровня, не превышающего 1 ПДК<sub>с.с.</sub> В качестве мер профилактики развития заболеваний со стороны органов дыхания, ЦНС, опорно-двигательного аппарата, печени, почек ассоциированных с воздействием факторов риска, у детей рекомендуется: коррекция рациона питания в дошкольных учреждениях с помощью пищевых продуктов с повышенным содержанием клетчатки и пектинов для ускорения процессов биотрансформации и элиминации химических веществ; включение комплексов, содержащих микроэлементы-антагонисты, для восстановления баланса химических элементов в организме; привлечение узких специалистов (невролога, пульмонолога, ортопеда, гастроэнтеролога, нефролога) для раннего выявления заболеваний органов дыхания, ЦНС, опорно-двигательного аппарата, почек у детей при проведении диспансерного наблюдения; проведение на базе местных санаториев и профилакториев оздоровительных мероприятий, направленных на профилактику и снижение негативных последствий внешнесредового воздействия химических факторов риска, связанных с хозяйственной деятельностью предприятий по производству алюминия.

#### Выводы

1. У условиях существующего качества атмосферного воздуха, обусловленного хозяйственной деятельностью предприятия по производству алюминия, формируется неприемлемый риск развития неканцерогенных эффектов со стороны ЦНС, костной системы, органов дыхания, системы крови, печени, почек ( $HI$  до 33,4).

2. У детей в зоне экспозиции факторов риска установлено повышенное содержание марганца, никеля, хрома в крови (до 4,0 раза); алюминия и фторид-иона в моче (до 5,5 раза) относительно показателей в группе сравнения.

3. У детей с повышенным содержанием токсичных веществ (марганца, никеля, хрома) в крови и (алюминия и фторид-иона) в моче выявлены достоверные отклонения лабораторных показателей относительно аналогичных показателей у детей в группе сравнения: повышение уровня глутаминовой кислоты в сыворотке крови в 1,2 раза, индекса эозинофилии в назальном секрете в 2,2 раза,  $C$ -концевых телопептидов, общего и прямого билирубина, АСАТ в сыворотке крови в 1,2 раза,  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови в 1,8 раза.

4. Установленные негативные эффекты у детей подтверждаются повышенной выявляемостью функциональ-

ных расстройств вегетативной и центральной нервной системы в 5,5 раза чаще, болезней органов дыхания чаще в 2,9 раза, болезней костно-мышечной системы чаще в 1,3–1,5 раза.

5. Обоснованные показатели негативных эффектов необходимо учитывать при проведении санитарно-эпидемиологических экспертиз и расследований, при разработке и обосновании мер профилактики развития функциональных заболеваний ЦНС, костной системы, органов дыхания, системы крови, печени, почек у детей, постоянно проживающих в селитебной застройке в зоне источников выбросов предприятий по производству алюминия.

## Литература

(пп. 5–13, 17, 23–30 см. References)

1. *Здоровье-2020: основы европейской политики и стратегия для XXI века*. Всемирная организация здравоохранения, 2013: 232.
2. Главная геофизическая обсерватория им. А.И. Воейкова URL: <http://voeikovmgo.ru/index.php?id=681&lang=ru> (дата обращения: 21.02.2018).
3. *Производство алюминия. Информационно-технический справочник по наилучшим доступным технологиям*. М.: Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии, 2016.
4. Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения Иркутской области. *Информационно-аналитический бюллетень за 2015 год*. Иркутск; 2015.
5. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Землянова М.А. и др. Роль химических факторов риска в развитии соматической патологии у населения селитебных территорий алюминиевого и целлюлозно-бумажного производства. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017; 6: 3-6.
6. Кирьянов Д.А., Цинкер М.Ю., Историк О.А. и др. К оценке в регионах эффективности контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора по критериям предотвращенных экономических потерь от смертности и заболеваемости населения, ассоциированных с негативным воздействием факторов среды обитания. *Анализ риска здоровью*. 2017; 3: 12–20. DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.02
7. Рахманин Ю.А., Новиков С.М., Авалиани С.Л., Синицина О.О. Современные проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения и пути ее совершенствования. *Анализ риска здоровью*. 2015; 4-11.
8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины*. М.: Медиа Сфера; 1998.
9. Тиц Н.У., ред. *Клиническое руководство по лабораторным тестам*. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2003.
10. Карпищенко А.И., ред. *Медицинские лабораторные технологии*. СПб.: Интермедика, 2002.
11. Четыркин Е. М. *Статистические методы прогнозирования*. М.: Статистика, 1977.
12. Просвиряков И.А., Шевчук Л.М. Гигиеническая оценка содержания твердых частиц  $PM_{10}$  и  $PM_{2.5}$  в атмосферном воздухе и риска для здоровья жителей в зоне влияния выбросов стационарных источников промышленных предприятий. *Анализ риска здоровью*; 2018; 2:14–23.
13. Toxicological profile for aluminum. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 2008: 357.
14. Draft Toxicological Profile for Chromium: U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine. Atlanta, 2008. 610 p.
15. Toxicological Profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine: U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine. Atlanta, 2003. 404 p.
16. Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Summary of risk assessment. WHO/SDE/PHE/OEH/06.02, 2005.
17. Sutton, P.R.N. Is ingestion of fluoride an immunosuppression practice? *Fluoride*. 1992; 25 (3):159–160.
18. Hu H. Exposure to metals. *Prim. Care*. 2000; 2:983–996.
19. Bagga S., Levy L. Overview of Research into the Health Effects of Manganese (2002–2007) Report, Institute of Environment and Health for the Manganese Health Research Program (MHRP), Institute of Environment and Health, Cranfield University: [http://www.manganese\\_health.org/data/assets/pdf\\_file/0017/53171/Effects\\_of\\_Manganese.pdf](http://www.manganese_health.org/data/assets/pdf_file/0017/53171/Effects_of_Manganese.pdf) (дата обращения 7.07.2018).
20. Zaitseva N.V., Ustinova O.Yu., Zemlyanova M.A. et al. Role of chemical risk factors in somatic diseases development in inhabitants of populated area near aluminium and paper pulp production. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2017; 6: 3-6. (in Russian)
21. Kiryanov D.A., Tsinker M.Yu., Istoriok O.A., et al. On assessment of rospotrebnadzor surveillance and control activities efficiency in regions: assessment criteria being prevented economic losses caused by population morbidity and mortality and associated with negative impacts exerted by environmental factors. *Analiz riska zdorov'ju*. 2017; 3: 12–20. DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.02
22. Rakhmanin Y.A., Novikov S.M., Avaliani S.L., Sinitynsya O.O. Actual problems of environmental factors risk assessment on human health and ways to improve it. *Analiz riska zdorov'ju*. 2015. 4-11. (in Russian)
23. WHO, Summary of principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals, Publications of the World Health Organization can be obtained from WHO Press, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011.
24. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. *Clinical epidemiology. Basics of Demonstrative Medicine [Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny]*. Moscow: Media Cfera; 1998. (in Russian)
25. Tits N.U., ed. *Clinical manual of Laboratory Tests [Klinicheskoe rukovodstvo po laboratornym testam]*. Moscow: Unimed-press; 2003. (in Russian)
26. Karpishchenko A.I. eds. *Medical laboratory technology [Meditsinskie laboratornye tekhnologii]*. St. Petersburg: Intermedika. 2002. (in Russian)
27. Chetyrkin E. M. Statistical methods of forecasting [*Statisticheskie metody prognozirovaniya*]. M.: Statistika, 1977; (in Russian)
28. Latronico, T., Maria Teresa Branà, M.T., Merra, E., et al. Impact of manganese neurotoxicity on mmp-9 production and superoxide dismutase activity in rat primary astrocytes, effect of resveratrol and therapeutical implications for the treatment of CNS diseases. *Toxicological Sciences*. 2013;135 (1):218–228.
29. Hazell, A. S., Norenberg, M. D. Manganese decreases glutamate uptake in cultured astrocytes. *Neurochemical research*. 1997; 22 (12): 1443-1447.
30. Krewski D., Yokel R. A., Nieboer E. et al. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 2007; 10: 1-269.
31. Sughis M, Nawrot TS, Haufroid V, Nemery B. Adverse health effects of child labor: high exposure to chromium and oxidative DNA damage in children manufacturing surgical instruments. *Environmental Health Perspectives*. 2012; 120 (10): 1469-74. PMID: 22739056
32. Jain R; Verch RL; Wallach S; Peabody RA Tissue chromium exchange in the rat. *The American Journal Of Clinical Nutrition*. 2013; 34 (10); 2199-204; PMID: 7293947
33. Hynd, M., Scott, H.L., Dodd, P.R. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*. 2004; 45(5): 583-95.
34. Roßbach B., Buchta M., Csanády G.A., et al. Biological monitoring of welders exposed to aluminium. *Toxicology Letters*. 2006; 162: 239-45.
35. Prosvirjakov I.A., Shevchuk L.M. Hygienic assessment of the  $PM_{10}$  и  $PM_{2.5}$  particulate content in atmospheric air and the health risks of residents in the zone of influence of emissions from stationary sources of industrial enterprises. *Analiz riska zdorov'ju*; 2018; 2:14–23. (in Russian)
36. Buka I., Koranteng S., Osornio-Vargas A.R. The effects of air pollution on the health of children. *Paediatr. Child Health*. 2006; 11 (8); 513–6.

## References

1. *Health 2020: the foundations of European policy and strategy for the 21st century*. World Health Organization, 2013: 232. (in Russian)
2. The main geophysical observatory. A.I. Voeikova Available at: <http://voeikovmgo.ru/index.php?id=681&lang=en> (accessed 21.02.2018).
3. *Production of aluminum. Information and technical reference book on the best available technologies*. Moscow: Federal Agency for Technical Regulation and Metrology, 2016. (in Russian)
4. Assessing the impact of environmental factors on the health of the population of the Irkutsk region [Otsenka vliyaniya faktorov sredy obitaniya na zdorov'e naseleniya Irkutskoy oblasti]. *Informatsionno-analiticheskiy byulleten'*. Irkutsk; 2015. (in Russian)
5. ATSDR, 2012. Toxicological profile for manganese. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta. 556.
6. Toxicological Profile for Nickel: U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Environmental Medicine. Atlanta, 2005. 351 p.