

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

PREVENTIVE AND CLINICAL MEDICINE

№ 3 (56) ■ 2015

Учредитель
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова



Санкт-Петербург
2015

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Методические подходы к расчету вероятности негативных ответов для оценки индивидуальных рисков здоровью человека <i>Н.В. Зайцева, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, В.М. Чигвинцев, О.В. Долгих, К.П. Лужецкий</i>	5
Гигиеническое обоснование оценки качества питьевой воды по показателям эпидемиологической безопасности с использованием методологии оценки риска здоровью населения <i>А.В. Мельцер, А.В. Киселев, Н.В. Ерастова</i>	12
К вопросу о модернизации системы обеспечения надзора за радиационной безопасностью в лечебно-профилактических учреждениях <i>Е.Е. Андреева, Е.Н. Игнатова, П.А. Истратов, С.А. Рыжов</i>	18
Дефекты оформления медицинской документации как следствие недостаточного медицинского контроля за модификацией факторов риска важнейших неинфекционных заболеваний <i>А.В. Зелионко, В.С. Лучкевич, И.А. Мишкич, М.В. Авдеева</i>	24
Динамика андрологической заболеваемости у школьников Фрунзенского района Санкт-Петербурга <i>В.Е. Мирский, С.В. Рицук, Т.А. Душенкова, Т.А. Дудниченко</i>	31
Медико-социальные особенности формирования групп риска и качества жизни городских жителей с заболеваниями органов дыхания <i>Т.В. Самсонова, Е.А. Абумуслимова, А.А. Горшков</i>	40
Использование показателей качества жизни как критерия эффективности лечения больных в отделении интенсивной терапии и реанимации многопрофильных больниц <i>Д.С. Тягунов, В.С. Лучкевич, М.В. Авдеева, Н.Т. Гончар</i>	47
Планирование оказания медицинской помощи населению Арктической Зоны Российской Федерации <i>В. П. Чашчин, И. Е. Плахин</i>	53
Оценка эффективности медико-социальной реабилитации инвалидов в субъектах Сибирского и Приволжского федеральных округов Российской Федерации <i>Г.И. Чернова, А.А. Свинцов, Т.С. Черныкина, В.И. Радута</i>	58
Факторный анализ в изучении медико-социальных аспектов острых алкогольных отравлений у населения г. Омска <i>А.В. Сабеев, О.П. Голева</i>	63
Внедрение системы менеджмента качества в испытательных лабораториях: работа с персоналом <i>И.Ш. Якубова, Е.С. Трегубова</i>	68

CONTENTS

MEDICAL SCIENCE

PREVENTIVE MEDICINE

Methodical approaches to calculating the probability of negative responses for personal human health risk assessment <i>N.V. Zaitseva, P.Z. Shur, D.A. Kiryanov, V.M. Chigvintsev, O.V. Dolgich, K.P. Luzhetsky</i>	5
Hygienic validation of assessment of drinking water quality in terms of epidemiological safety using methodology of public health risk assessment <i>A.V. Mel'tser, A.V. Kiselev, N.V. Erastova</i>	12
Modernization of radiation safety supervision system in medical preventive institutions <i>E.E. Andreeva, E.N. Ignatova, P.A. Istratov, S.A. Ryzhov</i>	18
Defects of medical documentation as a result of inadequate medical supervision for a modification of risk factors of the most important non-communicable diseases <i>A.V. Zelionko, V.S. Luchkevich, I.A. Mishkich, M.V. Avdeeva</i>	24
Dynamics of andrological diseases in students of the Frunze district of St. Petersburg <i>V.E. Mirskij, S.V. Rishchuk, T.A. Dushenkova, T.A. Dudnichenko</i>	31
Medico-social features of risk groups formation and the quality of life of urban residents with respiratory diseases <i>T.V. Samsonova, E.A. Abumuslimova, A.A. Gorshkov</i>	40
Using of life quality indicators as a criterion of the treatment effectiveness of patients in the intensive care and resuscitation department of general hospitals <i>D.S. Tiagunov, V.S. Luchkevich, M.V. Avdeeva, N.T. Gonchar</i>	47
Healthcare planning for the population residing the Arctic region of the Russian Federation <i>V. P. Chashchin, I. E. Plakhin</i>	53
The evaluation of the medical and social rehabilitation effectiveness of the persons with disabilities in Siberian and Volga federal districts of the Russian Federation <i>G.I. Chernova, A.A. Svintsov, T.S. Chernyakina, V.I. Raduto</i>	58
Factor analysis in the study of medico-social aspects of acute alcohol poisoning among the population of Omsk <i>A. V. Sabaev, P. O. Goleva</i>	63
The introduction of quality management in testing laboratories: Human Resources <i>I.Sh. Yakubova, E.S. Tregubova</i>	68

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА PREVENTIVE MEDICINE

УДК 613.2, 614.7

© Н.В. Зайцева, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, В.М. Чигвинцев,
О.В. Долгих, К.П. Лужецкий, 2015

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАСЧЕТУ ВЕРОЯТНОСТИ НЕГАТИВНЫХ ОТВЕТОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ ЧЕЛОВЕКА

Н.В. Зайцева^{1,2}, П.З. Шур^{1,2}, Д.А. Кирьянов^{1,2}, В.М. Чигвинцев¹, О.В. Долгих^{1,2},
К.П. Лужецкий^{1,2}¹ Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения,
г. Пермь, Россия² Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь, Россия

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»; Россия, 614045. г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82, тел. 8(342)-237-25-34. E-mail: root@fcrisk.ru

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, д. 15, тел. 8(342)- 239-64-35. E-mail: info@psu.ru

Реферат

Цель работы: совершенствование методических подходов к расчету вероятности негативных ответов для оценки индивидуальных рисков здоровью человека.

Методические подходы включали последовательное моделирование вероятности развития отдельных нозологических форм болезней органов дыхания для групп лиц с различными вариациями генов, определяющих чувствительность к воздействию исследуемого фактора риска. Их апробация на примере индивидуальных особенностей чувствительности к внешнесредовой экспозиции ванадия лиц с вариациями кандидатных генов проведена с применением результатов поперечных эпидемиологических исследований. Для определения генотипа человека использовали метод аллельной дискриминации. Содержание ванадия в моче (маркер экспозиции) определялось методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Моделирование влияния фактора на вероятность ответа со стороны здоровья, как для всей субпопуляции, так и для наиболее чувствительных подгрупп выполнено при помощи построения моделей логистической регрессии для уровней экспозиции выше реперного.

Результаты. При апробации подходов установлено, что лица с вариацией СТ гена FAS, и вариацией AG гена TLR4 являются контингентом с повышенной чувствительностью к воздействию ванадия на органы дыхания. Для этих лиц регистрируется индивидуальный риск развития болезней органов дыхания (гипертрофии аденоидов) выше, чем у всего населения, проживающего в условиях экспозиции ванадия. Уровень этого риска (до $2,62 \cdot 10^{-4}$) характеризуется как недопустимый.

Заключение. Предложенные методические подходы к расчету вероятности негативных ответов на воздействие факторов среды обитания по результатам специальных эпидемиологических исследований позволяют учесть индивидуальные особенности генотипа человека, модифицирующие развитие таких ответов на влияние факторов среды обитания.

Ключевые слова: индивидуальный риск, генетический статус, моделирование зависимостей.

Введение

В соответствии с основными положениями методологии оценки риска здоровью, связанного с воздействием факторов среды обитания, оценка вероятности негативных ответов осуществляется для определенного контингента (субпопуляции), находящегося в условиях экспозиции с использованием информации, характеризующей экспозицию и преимущественно популяционные оценки зависимости «экспозиция – ответ» [1–3]. Вместе с тем, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что развитие эффектов воздействия факторов среды обитания

находящегося в условиях экспозиции с использованием информации, характеризующей экспозицию и преимущественно популяционные оценки зависимости «экспозиция – ответ» [1–3]. Вместе с тем, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что развитие эффектов воздействия факторов среды обитания

может зависеть от индивидуальной чувствительности к ним организма человека. Данные о биологических особенностях, определяющих индивидуальную чувствительность отдельных представителей субпопуляции к исследуемому фактору опасности могли бы использоваться для уточнения результатов оценки риска здоровья индивидуума.

В настоящее время в гигиенических нормативно-методических документах индивидуальный риск определяется как «оценка вероятности развития неблагоприятного эффекта у экспонируемого индивидуума» [4]. В соответствии с этим определением индивидуальный риск здоровью может рассматриваться как вероятность развития негативных изменений здоровья определенной тяжести от воздействия факторов среды обитания в течение определенного времени для кого-либо из индивидуумов в группе. Эти определения предполагают использование популяционных и групповых моделей, без учета конституциональных особенностей отдельных индивидуумов.

В отношении отдельных видов патологии применялась методология оценок конституциональных рисков [5], которая в целом ряде медицинских исследований, посвящена моделированию индивидуального риска [6]. В рамках этих подходов предложено учитывать риск развития заболеваний, обусловленный индивидуальной конституцией, которая является результатом суперпозиции особенностей онтогенеза и генотипа.

Индивидуальная конституция человека может играть существенную роль в формировании риска нарушений здоровья, связанных с воздействием факторов среды обитания. Так, по мнению Б.А. Кацнельсона, «на патогенетические механизмы процессов формирования нарушений здоровья существенное значение могут оказывать не только свойства факторов и их интенсивность, но и особенности самого организма, с которыми связана, с одной стороны, способность последнего противостоять воздействию (защитная способность, резистентность), а с другой — отреагировать на него более или менее выраженным патологическим процессом (восприимчивость, чувствительность)» [7].

В этой связи актуальной является разработка методических подходов к количественной оценке риска здоровью, связанного с воздействием факторов среды обитания, с учетом индивидуальных особенностей биологического статуса организма человека.

Целью настоящей работы является совершенствование методических подходов к расчету вероятности негативных ответов для оценки индивидуальных рисков здоровью и их апробация на примере индивидуальных особенностей чувствительности к экспозиции ванадия лиц в вариациями кандидатных генов.

Материалы и методы

При апробации предложенного методического подхода были проведены эпидемиологические исследования оценки индивидуального риска болезней органов дыхания на выборке объемом 106 человек, проживающих в условиях преимущественно аэрогенной внешнесредовой экспозиции ванадия (среднегодовая концентрация в атмосферном воз-

духе $0,00011 \pm 0,000012$ мг/м³ (от 0,0000019 до 0,00042 мг/м³), среднегодовая концентрация ванадия в воде систем хозяйственно-питьевого водоснабжения — менее 0,00005 мг/м³.

Для каждого индивидуума в качестве маркеров экспозиции рассматривалось содержание ванадия в моче [8, 9]. Показатели, характеризующие вариации кандидатных генов, отвечающих за детоксикацию I и II фазы, иммунорегуляцию и оксидативный стресс (FAS, TLR4) идентифицировались как маркеры индивидуальной чувствительности (маркеры предрасположенности к негативным ответам на воздействие ванадия).

Для исследования полиморфных вариантов в изучаемых генах использовали методику ПЦР, в основе которой лежит реакция амплификации и детекция продуктов этой реакции. Забор материала для ПЦР проводился методом взятия мазков со слизистой оболочки ротоглотки. Затем проводили выделение ДНК с помощью сорбентного метода. Для определения генотипа человека использовали метод аллельной дискриминации [10].

Для определения ванадия в моче использовался метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, с кислотным растворением в открытых сосудах [11].

Моделирование влияния фактора на вероятность ответа со стороны здоровья, как для всей субпопуляции, так и для наиболее чувствительных подгрупп выполнено в соответствии с МР 2.1.10.0062–12 [12] при помощи построения моделей логистической регрессии для уровней экспозиции выше реперного.

Расчет риска для здоровья выполнялся с учетом тяжести вероятного негативного ответа со стороны здоровья человека. Показатель тяжести негативных ответов оценивался в соответствии со шкалой степени тяжести нарушений здоровья [13].

Результаты

Риск для здоровья определяется как вероятность негативных эффектов различной тяжести со стороны организма человека и/или ответов в популяции людей, обусловленных экспозицией факторов [14].

$$R_j = \sum_i p_{ij}(X) \cdot g_i, \quad (1)$$

где R_j — риск здоровью связанный с воздействием j -го фактора опасности; p_i — вероятность возникновения i -го негативного ответа со стороны здоровья под воздействием j -го фактора опасности; $X = \{X_1, X_2, \dots, X_j\}$ — вектор вредных факторов среды обитания; g_i — тяжесть i -го негативного ответа со стороны здоровья.

Оценка риска здоровью, как правило, проводится для субпопуляции, находящейся в условиях исследуемой экспозиции. Однако при этом не учитывается неоднородность субпопуляции, в том числе вариативность чувствительности отдельных индивидуумов к экспозиции. При определении индивидуального риска, связанного с воздействием факторов среды обитания, целесообразно проводить расчет вероятности негативного ответа с учетом индивидуальной чувствительности отдельных лиц к воздействию экспозиции.

Для уточнения результатов оценки риска здоровью с учетом индивидуальных характеристик экспонированных людей расчет вероятности возникновения негативных ответов под действием факторов среды обитания целесообразно производить с использованием следующего концептуального соотношения:

$$p_{ij}(X, H) = p_{ij}(X) \pm \Delta p_{ij}(H), \quad (2)$$

где $p_{ij}(X, H)$ – вероятность возникновения i -го негативного ответа со стороны здоровья, формируемого под действием факторов среды обитания с учетом индивидуальной чувствительности; $X^T = \{X_1, X_2, \dots, X_n\}$ – вектор факторов среды обитания; $H^T = \{H_1, H_2, \dots, H_n\}$ – вектор индивидуальной чувствительности; $\Delta p_{ij}(H)$ – изменение вероятности возникновения i -го негативного ответа со стороны здоровья, формируемого под действием j -го фактора среды обитания с учетом индивидуальной чувствительности.

Изменение вероятности возникновения негативных ответов со стороны здоровья, формирующихся под действием факторы среды обитания для лиц с индивидуальными особенностями, модифицирующими чувствительность к экспозиции, целесообразно устанавливать по результатам моделирования зависимости вероятности ответа от уровня экспозиции по данным эпидемиологических исследований. В этом случае такие модели формируются как для исследуемой выборки в целом, так и для отдельных групп в этой выборке, с индивидуальными биологическими особенностями, способными изменить чувствительность к воздействию исследуемого фактора. Разница между вероятностью возникновения негативных ответов в полной выборке и у лиц с повышенной чувствительностью может рассматриваться как дополнительная для них вероятность ответа, обусловленная индивидуальными особенностями организма.

Для апробации предложенного методического подхода были проведены эпидемиологические исследования распространенности болезней органов дыхания детей, проживающих на территориях с аэрогенной нагрузкой соединениями. Предварительная оценка риска заболеваний органов дыхания, связанного с экспозицией соединений ванадия, показала, уровень риска здоровью классифицируется как неприемлемый ($HQ = 1,6$). У исследуемой группы детей диапазон индивидуальных концентраций ванадия в моче составил от 0,00002 до 0,0015 мг/дм³. Обращаемость по поводу болезней органов дыхания в группе исследования составила 435,5%, в том числе по поводу гипертрофии аденоидов – 62,2%.

В качестве маркера индивидуальной чувствительности к экспозиции ванадия рассматривались вариации генов FAS и TLR4. По результатам генетического обследования распространенность в исследуемой выборке вариации CC гена FAS достигает 60,7%, вариации CT – 33,5%, вариации TT – 5,8%, частота встречаемости вариации AA гена TLR4 – 55,1%, AG – 34,7%, GG – 10,2%.

В результате моделирования по данным эпидемиологических исследований влияния ванадия на вероятность развития болезней органов дыхания установлена связь с величиной маркера экспозиции гипертрофии аденоидов (код МКБ J35.2). Реперный

уровень маркера экспозиции (концентрации ванадия в моче) установлен на уровне 0,000018 мг/дм³. Зависимость от экспозиции ванадия выше реперного уровня вероятности развития гипертрофии миндалин у изучаемого контингента и субпопуляций с вариациями генов FAS и TLR4 описывается логистической функцией:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 \cdot x)}}.$$

Для выборки в целом определены коэффициенты, характеризующие зависимость вероятности гипертрофии аденоидов от экспозиции ванадия: $b_0 = -2,4$, $b_1 = 902,8$. Параметры моделей для данной зависимости, определяющие индивидуальную чувствительность составили: для лиц с вариацией CC гена FAS $a_0 = 1,29$; $a_1 = 1,01$, для лиц с вариацией CC гена FAS – $a_0 = 1,38$; $a_1 = 1,99$, с вариацией AA гена TLR4 – $a_0 = 1,08$; $a_1 = 0,02$, с вариацией AG гена FAS – $a_0 = 1,71$; $a_1 = 3,54$.

Результаты математического моделирования вероятности развития гипертрофии аденоидов в зависимости от величины маркера экспозиции ванадия у детей с различными вариациями генов FAS и TLR4 представлены на рисунке 1.

Оценка риска здоровью (R) производилась с учетом вероятности (p) и тяжести (g) заболевания с использованием формулы $R = p \cdot g$. Показатель тяжести гипертрофии аденоидов оценен в соответствии со шкалой степени тяжести нарушений здоровья на уровне верхней границы для заболеваний легкой тяжести – 0,0004.

Результаты оценки риска здоровью, представленные в таблице 1, свидетельствуют о различии в индивидуальной чувствительности к экспозиции ванадия лиц с вариациями генов, определяющих устойчивость иммунной системы, и, как следствие, вероятность развития негативного ответа в виде гипертрофии аденоидов. Так, если в изучаемой субпопуляции в целом уровень риска здоровью, проявляющегося в виде гипертрофии миндалин, оценивается как приемлемый

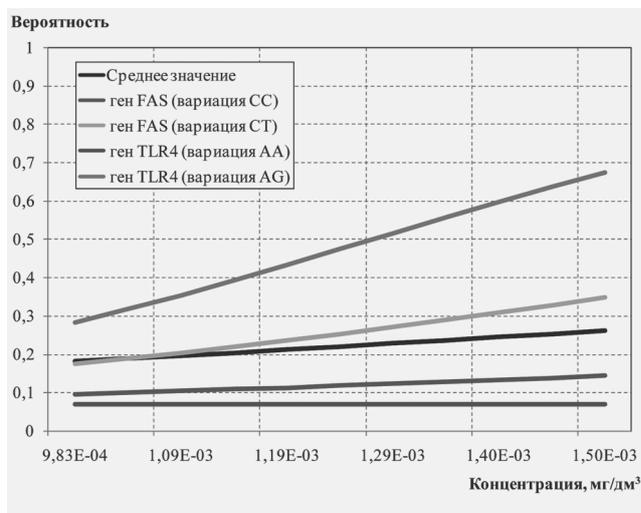


Рис. Результаты математического моделирования вероятности развития гипертрофии аденоидов в зависимости от величины маркера экспозиции (концентрации ванадия в моче детей)

во всем диапазоне величин маркера экспозиции, то для лиц с вариацией СТ гена FAS, недопустимый уровень риска здоровью регистрируется, начиная с уровня содержания ванадия в моче $0,00134 \text{ мкг/см}^3$, а для лиц с вариацией АГ гена TLR4 — с уровня менее $0,001 \text{ мкг/см}^3$.

Полученные оценки риска подтверждаются результатами сравнения показателей иммунного статуса детей, кодируемых или функционально связанных с указанными вариациями анализируемых генов. Так, гетерозиготный вариант гена FAS, отвечающего за запрограммированную гибель клеток, формирует тенденцию к снижению количества кодируемых им FAS-рецепторов на 10%. Ожидаемое замедление

клеточной гибели при таком сценарии характеризуется избыточной клеточной пролиферацией, что является патогномичным признаком гипертрофии аденоидов.

В свою очередь, гетерозиготный вариант гена TLR4, отвечающего за адекватность и эффективность врожденного иммунитета (воспалительной реакции), ассоциирован с дефицитом (8%) макрофагов крови (моноцитов), которыми он экспрессируется, также носящим характер тенденции. Торможение воспалительной реакции, ассоциированное с заменой в гене TLR4, ведет к переходу процесса в хроническую, затяжную форму, что характеризует особенности течения гипертрофии аденоидов.

Таблица

Результаты математического моделирования риска здоровью в зависимости от величины маркера экспозиции ванадия (уровень допустимого риска здоровью — $1 \cdot 10^{-4}$)

Величина маркера экспозиции (содержание ванадия в моче), мг/см^3	Уровень риска здоровью				
	Средний по выборке	с вариациями гена FAS		с вариациями гена TLR4	
		CC	СТ	AA	AG
0,000018	0	0	0	0	0
0,00005	$9,67 \cdot 10^{-7}$	$5,02 \cdot 10^{-7}$	$8,71 \cdot 10^{-7}$	$1,58 \cdot 10^{-8}$	$7,92 \cdot 10^{-7}$
0,00010	$2,49 \cdot 10^{-6}$	$1,29 \cdot 10^{-6}$	$2,3 \cdot 10^{-6}$	$4,00 \cdot 10^{-8}$	$2,17 \cdot 10^{-6}$
0,00015	$4,07 \cdot 10^{-6}$	$2,12 \cdot 10^{-6}$	$3,85 \cdot 10^{-6}$	$6,42 \cdot 10^{-8}$	$3,79 \cdot 10^{-6}$
0,00021	$5,71 \cdot 10^{-6}$	$2,99 \cdot 10^{-6}$	$5,54 \cdot 10^{-6}$	$8,84 \cdot 10^{-8}$	$5,68 \cdot 10^{-6}$
0,00026	$7,42 \cdot 10^{-6}$	$3,89 \cdot 10^{-6}$	$7,38 \cdot 10^{-6}$	$1,13 \cdot 10^{-7}$	$7,88 \cdot 10^{-6}$
0,00031	$9,19 \cdot 10^{-6}$	$4,83 \cdot 10^{-6}$	$9,38 \cdot 10^{-6}$	$1,37 \cdot 10^{-7}$	$1,05 \cdot 10^{-5}$
0,00036	$1,10 \cdot 10^{-5}$	$5,81 \cdot 10^{-6}$	$1,15 \cdot 10^{-5}$	$1,61 \cdot 10^{-7}$	$1,34 \cdot 10^{-5}$
0,00041	$1,29 \cdot 10^{-5}$	$6,83 \cdot 10^{-6}$	$1,39 \cdot 10^{-5}$	$1,85 \cdot 10^{-7}$	$1,69 \cdot 10^{-5}$
0,00046	$1,49 \cdot 10^{-5}$	$7,89 \cdot 10^{-6}$	$1,64 \cdot 10^{-5}$	$2,10 \cdot 10^{-7}$	$2,09 \cdot 10^{-5}$
0,00051	$1,69 \cdot 10^{-5}$	$9,00 \cdot 10^{-6}$	$1,92 \cdot 10^{-5}$	$2,34 \cdot 10^{-7}$	$2,55 \cdot 10^{-5}$
0,00057	$1,91 \cdot 10^{-5}$	$1,02 \cdot 10^{-5}$	$2,22 \cdot 10^{-5}$	$2,58 \cdot 10^{-7}$	$3,09 \cdot 10^{-5}$
0,00062	$2,12 \cdot 10^{-5}$	$1,14 \cdot 10^{-5}$	$2,54 \cdot 10^{-5}$	$2,83 \cdot 10^{-7}$	$3,69 \cdot 10^{-5}$
0,00067	$2,35 \cdot 10^{-5}$	$1,26 \cdot 10^{-5}$	$2,88 \cdot 10^{-5}$	$3,07 \cdot 10^{-7}$	$4,38 \cdot 10^{-5}$
0,00072	$2,59 \cdot 10^{-5}$	$1,39 \cdot 10^{-5}$	$3,25 \cdot 10^{-5}$	$3,31 \cdot 10^{-7}$	$5,17 \cdot 10^{-5}$
0,00077	$2,83 \cdot 10^{-5}$	$1,53 \cdot 10^{-5}$	$3,65 \cdot 10^{-5}$	$3,56 \cdot 10^{-7}$	$6,04 \cdot 10^{-5}$
0,00083	$3,08 \cdot 10^{-5}$	$1,67 \cdot 10^{-5}$	$4,08 \cdot 10^{-5}$	$3,80 \cdot 10^{-7}$	$7,02 \cdot 10^{-5}$
0,00088	$3,34 \cdot 10^{-5}$	$1,82 \cdot 10^{-5}$	$4,54 \cdot 10^{-5}$	$4,05 \cdot 10^{-7}$	$8,11 \cdot 10^{-5}$
0,00093	$3,60 \cdot 10^{-5}$	$1,97 \cdot 10^{-5}$	$5,02 \cdot 10^{-5}$	$4,29 \cdot 10^{-7}$	$9,30 \cdot 10^{-5}$
0,00098	$3,88 \cdot 10^{-5}$	$2,13 \cdot 10^{-5}$	$5,54 \cdot 10^{-5}$	$4,54 \cdot 10^{-7}$	$1,06 \cdot 10^{-4}$
0,00103	$4,16 \cdot 10^{-5}$	$2,29 \cdot 10^{-5}$	$6,09 \cdot 10^{-5}$	$4,78 \cdot 10^{-7}$	$1,20 \cdot 10^{-4}$
0,00108	$4,45 \cdot 10^{-5}$	$2,46 \cdot 10^{-5}$	$6,68 \cdot 10^{-5}$	$5,03 \cdot 10^{-7}$	$1,35 \cdot 10^{-4}$
0,00114	$4,75 \cdot 10^{-5}$	$2,64 \cdot 10^{-5}$	$7,30 \cdot 10^{-5}$	$5,27 \cdot 10^{-7}$	$1,50 \cdot 10^{-4}$
0,00119	$5,05 \cdot 10^{-5}$	$2,83 \cdot 10^{-5}$	$7,95 \cdot 10^{-5}$	$5,52 \cdot 10^{-7}$	$1,66 \cdot 10^{-4}$
0,00124	$5,37 \cdot 10^{-5}$	$3,02 \cdot 10^{-5}$	$8,63 \cdot 10^{-5}$	$5,77 \cdot 10^{-7}$	$1,82 \cdot 10^{-4}$
0,00129	$5,69 \cdot 10^{-5}$	$3,21 \cdot 10^{-5}$	$9,35 \cdot 10^{-5}$	$6,01 \cdot 10^{-7}$	$1,99 \cdot 10^{-4}$
0,00134	$6,03 \cdot 10^{-5}$	$3,42 \cdot 10^{-5}$	$1,01 \cdot 10^{-4}$	$6,26 \cdot 10^{-7}$	$2,15 \cdot 10^{-4}$
0,00139	$6,37 \cdot 10^{-5}$	$3,63 \cdot 10^{-5}$	$1,09 \cdot 10^{-4}$	$6,50 \cdot 10^{-7}$	$2,32 \cdot 10^{-4}$
0,00145	$6,72 \cdot 10^{-5}$	$3,85 \cdot 10^{-5}$	$1,17 \cdot 10^{-4}$	$6,75 \cdot 10^{-7}$	$2,47 \cdot 10^{-4}$
0,00150	$7,07 \cdot 10^{-5}$	$4,08 \cdot 10^{-5}$	$1,25 \cdot 10^{-4}$	$7 \cdot 10^{-7}$	$2,62 \cdot 10^{-4}$

Представленный пример показывает, что предложенные методические подходы к оценке индивидуального риска здоровью, связанного с экспозицией факторов среды обитания, позволяют уточнить результаты расчета вероятности негативного ответа, и, как следствие, оценки риска здоровью для индивидуумов с вариациями генотипа, обуславливающими повышенную индивидуальную чувствительность.

Выводы

Таким образом, предложенные методические подходы к расчету вероятности негативных ответов на воздействие факторов среды обитания по результатам специальных эпидемиологических исследований позволяют учесть индивидуальные особенности генотипа человека, модифицирующие развитие таких ответов на влияние факторов среды обитания. Лица с вариацией СТ гена FAS, и вариацией AG гена TLR4 целесообразно рассматривать как контингенты, наиболее чувствительные к воздействию ванадия, а данные вариации генов — как маркеры индивидуальной чувствительности.

В ходе апробации методических подходов установлено, что повышенный риск болезней органов дыхания, связанный с аэрогенной экспозицией ванадия, характеризующийся индексом опасности (HQ) 1,6, реализуется только у наиболее чувствительного контингента населения — детей с вариацией СТ гена FAS и вариацией AG гена TLR4. При оценке риска здоровью при уровне маркера экспозиции ванадия в диапазоне от 0,00002 до 0,0015 мг/дм³ риск в целом по выборке характеризуется как допустимый (менее $1,0 \cdot 10^{-4}$). В то же время величина индивидуального риска может достигать недопустимых уровней у лиц с вариацией СТ гена FAS $1,25 \cdot 10^{-4}$, а с вариацией AG гена TLR4 — $2,62 \cdot 10^{-4}$.

Полученные в ходе апробации параметры математических моделей могут быть использованы для прогнозирования индивидуального риска здоровью, связанного с внешнесредовой экспозицией ванадия.

Литература

1. *Проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения* / Онищенко Г.Г., Куценко Г.И., Беляев Е.Н., Зайцева Н.В., Шур П.З. — М.; 2000. — 197 с.
2. *Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду* / Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А., Авалиани С.Л., Буштуева К.А. — М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. — 408 с.

3. *Научно-методические аспекты обеспечения гигиенической безопасности населения в условиях воздействия химических факторов* / Онищенко Г.Г., Рахманин Ю. А., Зайцева Н.В., Землянова М.А., Акатова А.А. — М.: МИГ «Медицинская книга», 2004. — 368 с.

4. *P 2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду»*

5. *Ростовцев В.Н., Улащик В.С. Физиологический полиморфизм и физиологические риски* / <http://www.kmsd.su/vracham/nauchnye-stati/fiziologicheskii-polimorfizm-i-fiziologicheskie-riski-rostovtsev-v-n-ulashchik-v-s/#>

6. *Новик, И.И.* Маркеры предрасположенности к ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии / И.И. Новик, В.М. Писарик, В.Н. Ростовцев // *Здравоохранение*. — 1999. — №4. — С. 38-41.

7. *Katsnelson B.A., Polzik E.V., Morosova K.I. et al.* Trends and perspectives of the biological prophylaxis of silicosis — *Environm. Health Perspect.* 1989. V. 82. P. 311—321.

8. *Sabbioni, E., Kucera, J., Pietra, R., Vesterberg, O.* A critical review on normal concentrations of vanadium in human blood, serum, and urine. — *Sci.Total Environ.*, 1996.no 188 hh. 49—58

9. *Kucera, J., Sabbioni, E.* 1998. Baseline vanadium levels in human blood, serum, and urine. In: Nriagu, J.O., ed., *Vanadium in the Environment. Part 2: Health Effects*, New York, John Wiley and Sons. pp. 75—89.

10. *MP 4.2.0075-13* Перечень маркеров генного полиморфизма, отвечающих за особенности мутагенной активности техногенных химических факторов.

11. *МУК 4.1.3230-14* “Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой”

12. *MP 2.1.10.0062-12.* Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей.

13. *Способ определения интегрального допустимого риска отдельных классов и видов продукции для здоровья человека* / Зайцева Н.В., Май И.В., Шур П.З., Трусов П.В., Шевырева М.П., Гончарук Н.Н. патент на изобретение RUS 2368322 09.01.2008

14. *Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития* Под ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцевой, М.; Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2014. — 738 с.

Сведения об авторах:

Зайцева Нина Владимировна — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Тел/факс 8 (342) 237-25-34. E-mail: znv@fcrisk.ru

Шур Павел Залманович — доктор медицинских наук, ученый секретарь федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Тел/факс 8(342)-238-33-37. E-mail: shur@fcrisk.ru

Кирьянов Дмитрий Александрович — кандидат технических наук; заведующий отделом математического моделирования систем и процессов федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Тел/факс 8(342)-237-18-04. E-mail: kda@fcrisk.ru

Чигвинцев Владимир Михайлович – научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Тел/факс 8(342)-237-18-04. E-mail: cvm@fcrisk.ru

Долгих Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Тел/факс 8(342)-236-39-30. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Лужецкий Константин Петрович – кандидат медицинских наук, заведующий клиникой экозависимой и производственно-обусловленной патологии федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Тел/факс 8 (342) 236-80-98. E-mail: nemo@fcrisk.ru

Материал поступил в редакцию 20.10.2015

Зайцева Н.В., Шур П.З., Кирьянов Д.А., Чигвинцев В.М., Долгих О.В., Лужецкий К.П. Методические подходы к расчету вероятности негативных ответов для оценки индивидуальных рисков здоровью человека // Профилактическая и клиническая медицина. – 2015. – № 3(56). – С. 5–11.

UDC 613.2, 614.7

© N.V. Zaitseva, P.Z. Shur, D.A. Kiryanov, V.M. Chigvintsev, O.V. Dolgich, K.P. Luzhetsky

METHODICAL APPROACHES TO CALCULATING THE PROBABILITY OF NEGATIVE RESPONSES FOR PERSONAL HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT

N.V. Zaitseva ^{1,2}, P.Z. Shur ^{1,2}, D.A. Kiryanov ^{1,2}, V.M. Chigvintsev ¹, O.V. Dolgich ^{1,2}, K.P. Luzhetsky ¹

¹ Federal Budget Scientific Institution «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies», Perm, Russian Federation

² Federal State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Perm State National Research University», Perm, Russian Federation

¹ Federal Budget Scientific Institution «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies», 614045, Russian Federation, Perm, 82 Monastyrskaya St. Phone: +7(342)237 25 34. E-mail: root@fcrisk.ru

² Federal State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Perm State National Research University», 614990, Russian Federation, Perm, 15 Bukireva street, 15. Phone: +7 (342) 239 63 26. E-mail: int_dp@psu.ru

Abstract

The aim of this study is to improve the methodical approaches to estimation of the probability of negative responses in order to assess the individual risks to human health.

Methodological approaches. These approaches included the consistent modeling of the probability of developing of the single nosological forms of respiratory system's diseases in groups of people with different variations of genes that determine sensitivity to the studied risk factors. Their approbation on example of the individual characteristics of sensitivity to environmental exposure to vanadium by the humans with the variations of the candidate genes has been carried out using the results of cross-epidemiological studies. To define a human's genotype, the method of allelic discrimination was used. The content of vanadium in urine (a marker of exposure) was determined by mass spectrometry with inductively coupled plasma. Simulation of the factor's influence on the probability of response both for whole subpopulation and for the most sensitive subgroups was performed by constructing the logistic regression models for the exposure levels that exceeded the benchmark.

Results. During approbation of the approaches it was found out that people with the CT gene variation FAS, and TLR4 gene variation AG are a contingent with high sensitivity to the effects of vanadium on the respiratory system. For these individuals the individual risk of respiratory diseases (hypertrophy of the adenoids) is registered and it is higher than that of the total population exposed to vanadium.

The level of this risk (up to $2.62 \cdot 10^{-4}$) is characterized as inadmissible.

Conclusion. The proposed methodological approaches to the calculation of the probability of negative responses to the impact of habitat factors on the results of special epidemiological studies allow to take into account the individual characteristics of the human genotype, modifying the development of such responses on the influence of habitat factors.

Keywords: individual risk, genetic status, dependences modeling.

References

1. *Problemy obespechenija sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija* / Onishhenko G.G., Kucenko G.I., Beljaev E.N., Zajiceva N.V., Shur P.Z.. – М.: 2000. – 197 s.
2. *Osnovy ocenki riska dlja zdorov'ja naselenija pri vozdejstvii khimicheskikh veshhestv, zagraznjajushhikh okruzhajushhuju sredu* / Onishhenko G.G., Novikov S.M., Rakhmanin Ju.A., Avaliani S.L., Bushtueva K.A.. – М.: НИИ ЭчИ в ГОС, 2002. – 408 s.

3. *Nauchno-metodicheskie* aspekty obespechenija gigienicheskoj bezopasnosti naselenija v uslovijakh vozdejjstvija khimicheskikh faktorov / Onishhenko G.G., Rakhmanin Ju. A., Zajiceva N.V., Zemljanova M.A., Akatova A.A.. -M.: MIG «Medicinskaja kniga», 2004. — 368 s.
4. *R 2.1.10.1920-04* «Rukovodstvo po ocenke riska dlja zdorov'ja naselenija pri vozdejjstvii khimicheskikh veshhestv, zagriznjajushhikh okruzhajushhuju sredu»
5. *Rostovcev V.N., Ulashchik V.S.* Fiziologicheskij polimorfizm i fiziologicheskie riski / <http://www.kmsd.su/vracham/nauchnye-stati/fiziologicheskij-polimorfizm-i-fiziologicheskie-riski-rostovtsev-v-n-ulashchik-v-s/#>
6. *Novik, I.I.* Markery predispozitsionnosti k ishemicheskoj bolezni serdca i arterial'noj gipertenzii /I.I. Novik, V.M. Pisarik, V.N. Rostovcev // *Zdravookhranenie*. — 1999. — №4. — S.38-41.
7. *Katsnelson B.A., Polzik E. V., Morosova K. I.* et al. Trends and perspectives of the biological prophylaxis of silicosis — *Environm. Health Perspect.* 1989. V. 82. P. 311—321.
8. *Sabbioni, E., Kucera, J., Pietra, R., Vesterberg, O.* A critical review on normal concentrations of vanadium in human blood, serum, and urine. — *Sci.Total Environ.*, 1996.no 188 hh. 49—58
9. *Kucera, J., Sabbioni, E.* 1998. Baseline vanadium levels in human blood, serum, and urine. In: Nriagu, J.O., ed., *Vanadium in the Environment*. Part 2: Health Effects, New York, John Wiley and Sons. pp. 75—89.
10. *MR 4.2.0075-13* Perechen' markerov genno go polimorfizma, otvechajushhikh za osobennosti mutagennoj aktivnosti tekhnogennykh khimicheskikh faktorov
11. *MUK 4.1.3230-14* «Izmerenie massovykh koncentracij khimicheskikh ehlementov v biosredakh (krov', mocha) metodom mass-spektrometrii s induktivno svjazannoj plazmoj»
12. *MR 2.1.10.0062-12.* Kolichestvennaja ocenka nekancerogenno go riska pri vozdejjstvii khimicheskikh veshhestv na osnove postroenija ehvoljucionnykh modelej.
13. *Sposob* opredelenija integral'no go dopustimogo riska ot del'nykh klassov i vidov produkcii dlja zdorov'ja cheloveka / Zajiceva N.V., Majj I.V., Shur P.Z., Trusov P.V., Shevyreva M.P., Goncharuk N.N. patent na izobretenie RUS 2368322 09.01.2008
14. Analiz riska zdorov'ju v strategii gosudarstvenno go social'no-ehkonomicheskogo razvitija Pod red. G.G. Onishhenko, N.V. Zajicevoj, M.; Perm' : Izd-vo Perm. nac. issled. politekhn. un-ta, 2014.- 738 s.

Authors:

Zaitseva Nina Vladimirovna — Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”. Phone 8(342) 237-25-34. E-mail: znv@fcrisk.ru

Shur Pavel Zalmanovich — Doctor of Medical Sciences, Academic secretary of FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”. Phone 8(342) 238-33-37. E-mail: shur@fcrisk.ru

Kiryanov Dmitry Aleksandrovich — Candidate of Engineering, Head of Department Mathematical Modeling of Systems and Processes of FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”. Phone 8 (342) 237-18-04. E-mail: kda@fcrisk.ru.

Chigvintsev Vladimir Mikhailovich — Researcher at the Department of Mathematical Modeling of Systems and Processes of FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”. Phone 8 (342) 237-18-04. E-mail: cvm@fcrisk.ru.

Dolgikh Oleg Vladimirovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods of FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”. Phone 8 (342) 236-39-30. E-mail: oleg@fcrisk.ru

Luzhetsky Konstantin Petrovich — Candidate of Medical Sciences, Head of clinic of ecodependent and industrially conditioned pathology of FBSI “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”. Phone 8 (342) 236-80-98. E-mail: nemo@fcrisk.ru

Accepted 20.10.2015

Zaitseva N.V., Shur P.Z., Kiryanov D.A., Chigvintsev V.M., Dolgikh O.V., Luzhetsky K.P. Methodical approaches to calculating the probability of negative responses for personal human health risk assessment // Preventive and Clinical Medicine. — 2015.— N 3(56). — P. 5—11. (in Russian)