

УДК 613.1:614.7(574.54)

**УСТАНОВЛЕНИЕ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ
ФОРМИРОВАНИЯ ЭКОЛОГО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У
ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИАРАЛЬЯ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭКОЛОГО-
ГИГИЕНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

Л.К. Ибраева, Л.Ш. Сексенова, А.Д. Ибраева, А.Ш.Музафарова, М.Б.Алтынбеков

РГП на ПХВ «Национальный центр гигиены труда и профессиональных
заболеваний» МЗ РК, г. Караганда

Актуальность. Одним из экологически неблагополучных регионов является область высыхания Аральского моря – крупнейшей экологической катастрофы антропогенного происхождения [1]. В настоящее время нет оснований отрицать наличие экологически обусловленных болезней, происхождение которых связано с вредным воздействием среды обитания. Особое внимание ученых и работников здравоохранения привлекают проблемы качества здоровья населения в экологически неблагополучных регионах Казахстана [2,3]. Однако вопрос о том, какие заболевания можно считать экологически обусловленными и даже сама терминология, обозначающая болезни, связанные с состоянием окружающей среды являются спорными.

А.П. Константинов считает, что в группу эко-зависимых заболеваний входит большинство самых обычных болезней - сердечнососудистых, желудочно-кишечных, онкологических, органов дыхания, эндокринных и других. В условиях экологического загрязнения эти привычные болезни появляются в более раннем возрасте, увеличивается их распространенность, они чаще переходят в хроническую форму и с трудом поддаются лечению [4]. А.Н. Вараксин [5] приходит к выводу, что большинство заболеваний, которые исследуются в социально-гигиеническом мониторинге - это экологически зависимые болезни, по терминологии А.П. Щербо и соавторов, (2002), связь которых с факторами среды существует, но она не столь сильна, чтобы быть очевидной [6]. Можно сказать, что экологически зависимыми являются заболевания, для которых состояние окружающей среды вносит вклад в их распространенность, в особенности их течения, но не является единственной и главной причиной их возникновения.

А.П. Константинов подчеркивает, что сегодня в экологически загрязненных регионах главную опасность и все более широкое распространение представляют вовсе не экологические заболевания, т.е. болезни, возникающие по

единственной причине из-за экологического неблагополучия. Это редкие, экзотические и неизвестные большинству из нас болезни. Гораздо больше распространены так называемые экологически зависимые заболевания, которые возникают при сочетании нескольких факторов риска: плохой экологии в условиях различных биогеохимических провинций, сформировавшихся под действием как природных, так и антропогенных факторов [4].

В настоящее время все большее распространение получают хронические заболевания тех органов и систем организма, которые выполняют барьерные функции на границе раздела двух сред – внешней и внутренней – и тем самым поддерживают и сохраняют чистоту внутренней среды организма: дыхательной, пищеварительной, иммунной, лимфатической и выделительной систем, а также печени и кожи [7]. В литературе имеются указания на недостатки, различие в методических подходах изучения отдельных нозологических форм, даже при статистическом подтверждении взаимосвязи показателей заболеваемости и конкретных факторов среды, не позволяющих решать вопросы сохранения здоровья, а лишь констатируют неблагополучие в нем [8,9].

Патогенетическая роль экологических загрязнений в развитии заболеваний может проявляться в виде различных эффектов. Это изменение структуры заболеваемости, затяжное и хроническое течение болезней во всех возрастных группах, протекание заболеваний в нетипичных формах и проявлениях, увеличение заболеваемости и угнетение иммунологической реактивности организма, рост онкологической заболеваемости, хронизация патологий всех органов и систем [10]. Накоплено достаточно доказательств прямых связей между загрязнением окружающей среды и увеличением частоты случаев таких заболеваний, как аллергии, болезни органов дыхания, пищеварения, кроветворения и глаз, костно-мышечной, сердечнососудистой, мочеполовой и иммунной системы, онкологические заболевания и нарушения физического развития [11-13].

Для диагностики экологически зависимых заболеваний необходимо учитывать особенности длительного воздействия химических веществ в низких концентрациях, вызывающих неспецифические, часто обратимые изменения в состоянии организма задолго до того, как произойдут патологические нарушения. Поэтому при изучении воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды на состояние здоровья населения целесообразно выявлять первичные, функциональные изменения в организме, а не только наличие явно выраженных эффектов и различных заболеваний [14,15].

В связи с этим, возникла необходимость комплексного изучения изменения состояния здоровья населения на основе современных методологических подходов для получения доказательных механизмов возникновения заболеваний у жителей Приаралья.

Научная новизна. С применением многомерного статистического анализа обоснована причинно-следственная связь формирования эколого-зависимых заболеваний у взрослого населения Приаралья при действии эколого-гигиенических факторов.

Цель – установление причинно-следственной связи формирования заболеваний у взрослого населения при действии эколого-гигиенических факторов.

Задачи:

1. Выявление зависимости развития основных нозологий у жителей Приаралья от эколого-гигиенических факторов с помощью корреляционного анализа.

2. Прогнозирование изменения состояния здоровья по математическим моделям, полученным с помощью регрессионного анализа.

Материалы и методы исследования. В рамках реализации научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья» были проведены клинико-функциональные исследования у взрослого населения территории Приаралья в населенных пунктах зоны экологической катастрофы (город Аральск и поселок Айтеке-би Кызылординской области и город Шалкар Актюбинской области), зоны экологического кризиса (поселки Жалагаш, Жосалы и Шиели Кызылординской области), зоны экологического предкризисного состояния (поселок Иргиз Актюбинской области, поселок Улытау Карагандинской области и город Арысь Южно-Казахстанской области). В качестве контроля был выбран поселок Атасу Карагандинской области.

Обследование взрослого населения каждого населенного пункта проводилось однократно. Критерием включения человека в обследование являлись длительность проживания на изучаемой территории не менее 5 лет, отсутствие контакта на рабочем месте с производственными факторами выше 2 класса вредности и опасности. Набор в группы взрослого населения был осуществлен по принципу стратификации (по полу) и квотной равной выборки для мужчин и женщин по следующим возрастным группам 18-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет 50-59 лет и 60-69 лет в каждом населенном пункте. Исследования проведены на базе поликлиник городов и поселков.

Исследования выполнялись согласно стандартам GCP, по разработанному дизайну клинико-диагностического исследования. На проведение исследований взрослого населения было получено разрешение локальной этической комиссии (протокол №3 от 27 марта 2014 г.). У всех обследуемых лиц было получено индивидуальное письменное согласие на участие в исследовании. Для объективного исследования и анализа данных персонал и обследованное население не имели предварительных данных об уровне загрязнения того или иного региона. Согласно утвержденному дизайну клинико-диагностического исследования,

оценка состояния уровня здоровья взрослого населения, проживающего на территориях экологического бедствия, проводилась в два этапа. Медицинский осмотр включал консультации специалистов: терапевта, хирурга, дерматолога, офтальмолога, отоларинголога и стоматолога с проведением функциональных и лабораторных исследований по показаниям. Специалистами проводился анализ амбулаторных карт лиц, проходивших медицинский осмотр, для уточнения анамнеза.

Полученные результаты заносили в разработанную унифицированную карту клинического обследования, которая позволила более полно и комплексно оценить состояние здоровья человека, проживающего на территории с экологической нагрузкой, и назначать адекватные методы лечения, с учетом ведущих клинических синдромов, характерных для заболеваний (Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №0313 от 17 февраля 2016 г. и №1749 от 16 августа 2016 г.).

Статистическая обработка результатов исследований проводилась в программе Statistica v.10 и Excel 2010. Число обследованных лиц обеспечивало высокую репрезентативность выборочной совокупности и отвечало принципу рандомизации. Группировка обследованных лиц осуществлялась по возрастному и половому признакам. Заполнение электронной базы данных проводилось в среде Excel, кодировка всех диагнозов была проведена согласно МКБ-10.

Статистическая обработка проведена с использованием параметрических (количественные переменные с нормальным распределением) и непараметрических (качественные переменные) методов. К качественным переменным отнесены номинальные данные – коды диагнозов, порядковые (ранговые) данные, отражающие степень выраженности признаков, бинарные (дихотомические) данные: код наличия- 1 или отсутствия заболевания - 0. К количественным переменным отнесены возраст, время проживания, цифровые данные функциональных и лабораторных исследований и осмотров специалистов (все показатели, имеющие цифровое выражение, принимающие любые числовые значения). Для качественных данных был проведен частотный анализ встречаемости признаков с определением среднего арифметического, ошибки среднего и 95% доверительного интервала. Количественные переменные проверялись на нормальность распределения с использованием описательной статистики-критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова - Смирнова (медико-биологические, анкетные данные), графических методов - гистограммы и нормального вероятностного графика. Для количественных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое, ошибку среднего, 95% доверительный интервал. Для количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, – медиану, 25% и 75% квантили.

Для установления зависимости между влиянием различных факторов окружающей среды и распространенностью неинфекционных заболеваний у населения изучаемых регионов был проведен корреляционный анализ по дозовой нагрузке на среднестатистического человека и среднегодовым величинам химических неорганических и органических соединений, климатических факторов, в результате которого были выбраны коэффициенты корреляции, соответствующие сильной степени связи, при уровне надежности 95%. Расчет коэффициентов корреляции проводился по методу Спирмена для количественных значений переменных, а достоверность результатов оценивалась по таблице Л.С.Каминского.

По результатам корреляционного анализа отбирали факторы для множественного линейного регрессионного анализа (количественные показатели с нормальным распределением) или логистического анализа (для дихотомической переменной: 0-болен и 1-здоров). Оценку регрессионных моделей проводили по критерию Фишера (линейные модели). Линейный и нелинейный регрессионный анализ проводились с построением математических моделей для выявления причинно-следственных связей нарушения здоровья и оценки влияния факторов на его состояние. Прогнозирование изменения состояния здоровья населения решалось путем анализа моделей при коэффициенте детерминации более 75%. До прогнозирования качество моделей оценивали с учетом коэффициентов детерминации и остатков.

Причинно-следственное обоснование формирования заболеваний, зависящих от экологических факторов у взрослого населения Приаралья. При выполнении научно-технической программы по теме «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья» в соответствии с поставленными задачами был проведен медицинский осмотр до 5% населения в изучаемых населенных пунктах. В связи с этим приведены и проанализированы сведения по установленным неинфекционным заболеваниям в группе обследованных лиц при медицинском осмотре на популяционном уровне. Проведен углубленный поэтапный статистический анализ, включающий частотный анализ, корреляционный, регрессионный и логистический анализы, на основе результатов которых построены соответствующие модели.

На этапе частотного анализа выявлены ведущие нозологические формы заболеваний среди взрослого населения на популяционном уровне. Однако, как таковых региональных особенностей выявить не удалось, так как основные классы болезней были выявлены у обследованного населения во всех исследуемых регионах. Во всех населенных пунктах среди взрослого населения были наиболее распространены болезни мочеполовой системы (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит), болезни органов пищеварения (хроническая гепатопатия, хронический холецистит), болезни системы кровообращения (ише-

мическая болезнь сердца - ИБС, атеросклероз, артериальная гипертензия), болезни органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких - ХОБЛ, бронхиальная астма), болезни крови и кроветворных органов (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), болезни костно-мышечной системы (остео-артроз, артрит), хирургических болезней (посттромбофлебитическая болезнь - ПТФБ, аденома предстательной железы, хронический простатит, атерома), болезни кожи и подкожной клетчатки (дерматиты, экзема, псориаз, акне), болезни ЛОР-органов (хронический отит, хронический ринит, хронический синусит, хронический фарингит, хронический ларингит, отосклероз), болезни глаз и его придаточного аппарата (катаракта, синдром сухого глаза, птеригиум), стоматологические заболевания (кариес, вторичная адентия).

На следующем этапе установления причинно-следственной связи формирования эколого-зависимых неинфекционных заболеваний терапевтического, дерматологического, хирургического, оториноларингологического, офтальмологического и стоматологического профилей у взрослого населения экологически неблагоприятных территорий Приаралья на популяционном уровне был проведен корреляционный анализ.

Исследование линейной и нелинейной связи двух количественных переменных было проведено по суммарному индексу опасности (сумме кратностей доз поллютантов), поступающих из внешней среды различными путями и маршрутами (ингаляционно и перорально) на среднестатистического человека за сутки, среднегодовым климатическим факторам и химическим соединениям.

При этом корреляционный анализ показал у обследованных взрослых жителей Приаралья наличие прямой выраженной взаимосвязи в развитии анемии при поступлении суммарной дозы ртути (ингаляционный и пероральный пути поступления) ($r=0,74$, $p>95\%$), лейкопении при поступлении суммарной дозы ПХБ (полихлорированных бифенилов) из почвы ($r=0,77$, $p>95\%$), артериальной гипертензии при влиянии влажности окружающей среды ($r=0,73$ и $0,85$ соответственно, $p>95\%$), атеросклероза сосудов при поступлении суммарной дозы кобальта ($r=0,72$, $p>95\%$), бронхиальной астмы при влиянии скорости ветра ($r=0,73$, $p>95\%$).

Также выявлены коэффициенты корреляции, соответствующие сильной степени связи, достоверно значимые для заболеваний кожи: акне при поступлении суммарной дозы цинка ($r=0,67$, $p>95\%$), псориаза при влиянии скорости ветра ($r=0,76$, $p>95\%$), экземы при влиянии влажности окружающей среды ($r=0,78$, $p>95\%$).

Установлена положительная корреляционная взаимосвязь в развитии первичного остеоартроза при поступлении суммарных доз хлоридов ($r=0,86$, $p>95\%$), сульфатов ($r=0,73$, $p>95\%$) и марганца ($r=0,73$, $p>95\%$). В результате корреляционного анализа получена положительная корреляционная взаимосвязь

развития посттромбофлебитической болезни при поступлении суммарной дозы цинка ($r=0,80, p>95\%$). Сильная степень связи установлена при поступлении суммарной дозы марганца с такими заболеваниями, как аденома предстательной железы и хронический простатит ($r=0,76$ и $0,71$ соответственно, $p>95\%$). Кроме этого установлена положительная корреляционная связь влияния влажности окружающей среды на развитие атеромы ($r=0,74, p>95\%$).

Установлена положительная корреляционная взаимосвязь в развитии отосклероза при поступлении суммарной дозы цинка ($r=0,69, p>95\%$) и при влиянии скорости ветра ($r=0,70, p>95\%$). В результате корреляционного анализа получена положительная корреляционная взаимосвязь развития хронического фарингита при поступлении суммарных доз меди ($r=0,84, p>95\%$), кобальта ($r=0,85, p>95\%$) и хрома ($r=0,67, p>95\%$). Выявлена положительная сильная корреляционная взаимосвязь хронического ларингита при поступлении суммарных доз меди ($r=0,80, p>95\%$) и кобальта ($r=0,82, p>95\%$). При влиянии атмосферного давления установлена достоверно значимая положительная корреляционная связь с хроническим ринитом ($r=0,70, p>95\%$).

При установлении влияния гигиенических факторов на развитие заболеваний глаз в результате проведенного корреляционного анализа выявлена положительная взаимосвязь в развитии птеригиума с влажностью окружающей среды ($r=0,70, p>95\%$).

Были получены достоверно значимые корреляционные взаимосвязи кариеса при поступлении суммарной дозы цинка ($r=0,79, p>95\%$), вторичной адентии при поступлении суммарных доз никеля, кадмия ($r=0,71$ и $0,69$ соответственно, $p>95\%$), влиянии диоксинов почвы ($r=0,72, p>95\%$) и средней температуры воздуха ($r=0,69, p>95\%$).

Таким образом, на данном этапе была установлена достоверно значимая корреляционная статистическая взаимосвязь между распространенностью 43 неинфекционных заболеваний и дозовой нагрузкой химических соединений на среднестатистического человека, климатическими факторами и химическими соединениями. В результате проведенного корреляционного анализа были выявлены причинно-следственные связи нарушений здоровья населения Приаралья от воздействия различных неблагоприятных факторов окружающей среды на популяционном уровне и исключены заболевания, развитие которых не связано с исследованными экологическими факторами.

На следующем этапе для проверки статистических гипотез, полученных с помощью корреляционного анализа, связи между выявленными заболеваниями и факторами окружающей среды на популяционном уровне проведен многомерный линейный и нелинейный регрессионный анализ данных. Данный этап необходим для получения прогностических моделей и определения вклада отдельных факторов в развитие изучаемых патологий.

При проведении регрессионного линейного анализа была подтверждена полученная корреляционная взаимосвязь развития некоторых неинфекционных заболеваний у населения Приаралья изучаемых регионов от факторов окружающей среды. С использованием метода наименьших квадратов были получены предполагаемые прогностические модели, на основании уравнений которых были построены соответствующие графики.

На рисунке 1 представлена полученная прогностическая линейная модель зависимости распространенности анемии от суммарного индекса опасности ртути, т.е. суммы кратностей доз ртути при ингаляционном и пероральном пути поступления из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки (скорость поступления).

Анемия (при влиянии ртути) – $Y = 9,78 * X + 10$, где Y – это зависимая переменная (количество человек с имеющимся заболеванием из 100 обследованных региона), X – это независимая переменная (различные факторы окружающей среды, в данном случае – это ртуть). Модель описывает 74% случаев и определяет, что при увеличении X (ртути) на единицу, Y (количество человек с анемией) увеличивается на 10 единиц, т.е. 10% от 100 человек.

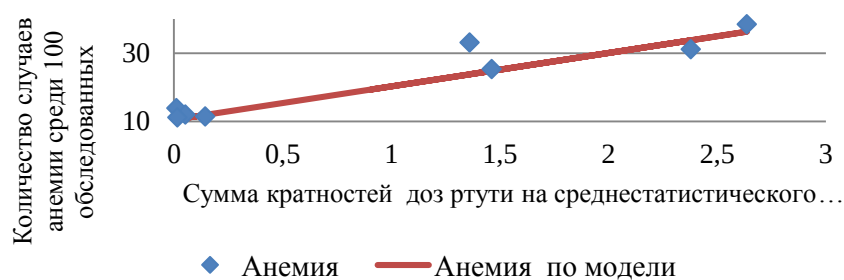


Рисунок 1 - Прогностическая линейная модель развития анемии при поступлении ртути из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки

Резкое воздействие на развитие в организме апластической анемии оказывают пары ртути, радиационное воздействие и испарение продуктов нефтепереработки. В крови ртуть частично связывается с белками и форменными элементами крови, из нее попадает в различные органы и ткани. При этом органические соединения ртути, благодаря высокой липидорастворимости, легко проникают через гистогематические барьеры, в том числе через гематоэнцефалический барьер в мозг, через плаценту в организм плода. В дальнейшем присоединяются изменения со стороны крови в виде базо-и эозинофилии, анемии, лейкопении, реже-агранулоцитоза. Длительность клинических проявлений зависит от дозы, длительности влияния ртути на организм, но симптомы, даже при отсутствии

ртути в организме после специфического лечения, могут сохраняться до 2 лет и дольше [16].

Ртуть относится к тиоловым ядам, блокирующим сульфгидрильные группы белковых соединений. Вследствие этого нарушается белковый обмен и изменяется активность ферментов в организме, что приводит к поражению нервной и выделительной систем. Металлическая ртуть и ее метаболит в виде метилртути обнаруживаются в моче, сыворотке крови и слюне. Элементарная ртуть и неорганические производные ртути выделяются с мочой в большей степени, чем с калом, органические производные – главным образом с калом (90%). Установлено, что метилртуть проникает через плаценту и содержание ее в эритроцитах плода на 30% выше, чем у матери. В крови – лимфоцитоз, моноцитоз, реже – анемия, лейкопения. В моче – следы белка, единичные эритроциты [17].

На рисунке 2 представлена полученная прогностическая нелинейная квадратичная модель зависимости распространенности лейкопении от суммарного индекса опасности полихлорированными бифенилами, т.е. суммы кратностей доз полихлорированных бифенилов при ингаляционном и пероральном пути поступления из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки (скорость поступления).

Лейкопения (при влиянии полихлорированных бифенилов в почве) - $Y = 399,99 * x^2$, где переменные описываются аналогично. Модель объясняет 76% случаев и определяет, что вероятность возникновения заболевания увеличивается параболически, что объясняет достаточно быстрый рост количества выявленных случаев патологии при небольшом изменении концентрации вещества.

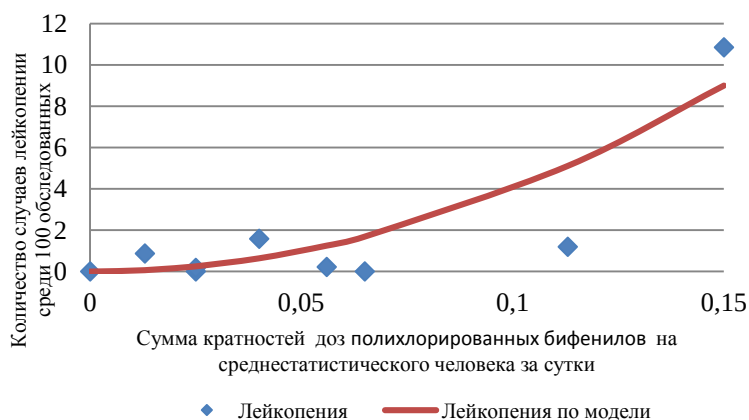


Рисунок 2 - Прогностическая нелинейная квадратичная модель лейкопении при поступлении полихлорированных бифенилов из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки

Полагают, что до настоящего времени в окружающую среду поступило до 80% общего количества полихлорированных бифенилов, произведенного во всем мире причем, большая часть этого количества попала в пресные и морские воды. Возможно образование полихлорированных бифенилов из хлорорганических пестицидов в верхних слоях атмосферы, под влиянием ультрафиолетовых лучей. Разложение хлорорганических пестицидов до простейших бифенилов может происходить и в морской воде. За многолетний период интенсивного использования полихлорированных бифенилов в промышленности во многих странах мира огромные количества этих соединений внесены в окружающую среду и в настоящее время загрязнение этими ксенобиотиками затрагивает всю биосферу. Наряду с хлорорганическими пестицидами, полихлорированные бифенилы являются наиболее распространенными продуктами, загрязняющими воду в природных водоемах.

Высокие концентрации полихлорированных бифенилов были выявлены в молоке женщин, проживающих в экологически неблагоприятных районах (город Подольск, город Мытищи Московской области). Сообщалось о мембрано-токсическом действии на эритроциты продукта «Совтол-10», содержащего полихлорированные бифенилы, и возможности использования этого теста в качестве прогностического критерия оценки величины полученной дозы токсиканта и прогноза течения интоксикации (ПРИКАЗ от 13 апреля 1999 г. №165 о рекомендациях для целей инвентаризации на территории Российской Федерации производств, оборудования, материалов, использующих или содержащих полихлорированные бифенилы, а также их содержащих отходов).

У животных, подвергнутых интоксикации полихлорированными бифенилами, развиваются дозозависимые по выраженности и времени развития гемматологические нарушения, характеризующиеся лейкопенией с последующим лейкоцитозом в периферической крови, уменьшением количества костно-мозговых предшественников всех видов лейкоцитов, снижением костно-мозгового индекса и лейкоэритробластического отношения. Формирование лейкопении при воздействии полихлорированных бифенилов происходило за счет равномерного снижения числа нейтрофилов и лимфоцитов, что может свидетельствовать о нарушении процессов как гемопоэза, так и иммуногенеза [18].

Мы полагаем, что лейкопения при подостром воздействии полихлорированных бифенилов, обусловлена депрессивным влиянием токсиканта на костномозговое кроветворение, что согласуется с данными Н.А. Муфазаловой [19].

На территории Приаралья источниками загрязнения полихлорированными бифенилами почвы, донных отложений, поверхностных вод реки Сырдарьи являются высокоминерализованные, содержащие пестициды, коллекторно-дренажные воды с рисовых, хлопковых орошаемых массивов и полей различных овощных культур. Попутный нефтяной газ на месторождении «Кумколь» не

утилизируется, загрязняя почву и поверхностные воды. Рост количества загрязнителей связан с разукрупнением организаций и предприятий, созданием новых форм собственности; вводом новых мини-котельных, ТЭЦ, АЗС, нефтедобывающей отрасли.

На рисунке 3 представлена полученная прогностическая линейная модель зависимости распространенности атеросклероза от суммарного индекса опасности кобальта, т.е. суммы кратностей доз кобальта при ингаляционном и пероральном пути поступления из внешней среды в организм средне-статистического человека за сутки (скорость поступления).

Атеросклероз сосудов (при влиянии кобальта) - $Y = 1,1 * X + 14,45$. Модель описывает 52% случаев и определяет, что вероятность возникновения увеличивается прямо пропорционально и линейно в зависимости от исследуемой концентрации металла, т.е. при изменении X (кобальт) на 1, Y (количество человек с атеросклерозом) увеличивается на 1,1, или на 1,1% от 100 обследованных.

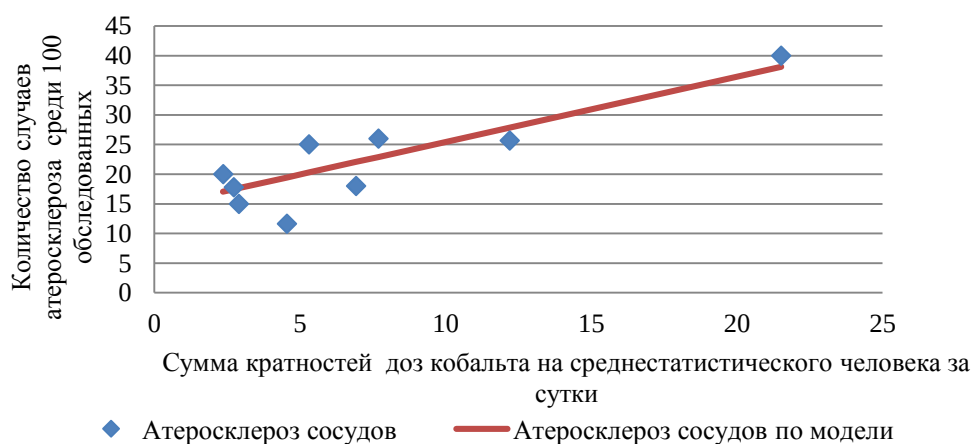


Рисунок 3 - Прогностическая линейная модель развития атеросклероза при поступлении кобальта из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки

Большинство металлов являются эссенциальными, т.е. жизненно необходимыми. Они не синтезируются в организме и должны поступать из окружающей среды. Многие эссенциальные металлы необходимы в малых дозах - это микроэлементы, которые действуют, как координаторы ферментов, витаминов в организме: кобальт, B_{12} , хром обеспечивают толерантность глюкозы, железо и медь участвуют в образовании гемоглобина. Кобальт снижает усвоение кальция и фосфора [20]. В то же время, атеросклероз характеризуется нарушениями липидного обмена и накоплением нерастворимого осадка кристаллического фосфата кальция на атеросклеротических бляшках, даже на ранних стадиях атеросклероза.

тических поражений. Изменение физиологически необходимого количества потребления кальция и его синергиста витамина D₃ как снижение, так и увеличение – приводит к патологии [21]. Таким образом, связь накопления кобальта в атеросклеротических бляшках является очевидной.

На рисунке 4 представлена полученная прогностическая нелинейная модель зависимости распространенности бронхиальной астмы при влиянии среднегодовых показателей скорости ветра на организм среднестатистического человека.

Бронхиальная астма (при влиянии скорости ветра) – $Y = 0,25 * \sqrt{X}$. Модель описывает 73% случаев и определяет, что при увеличении независимого фактора в 10 раз, зависимая возрастет в 3 раза.

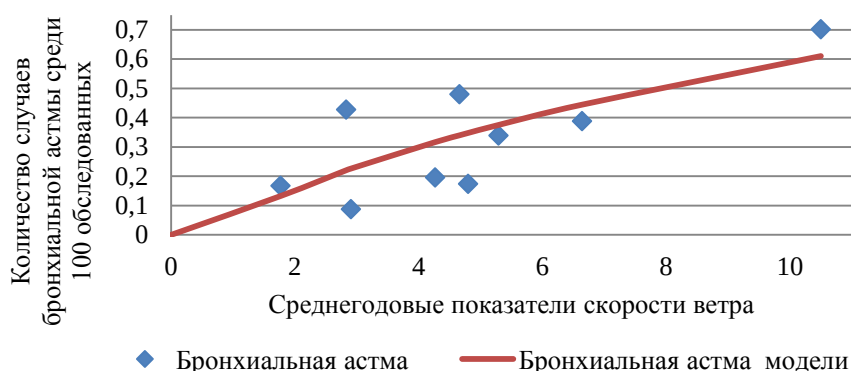


Рисунок 4 - Прогностическая нелинейная модель бронхиальной астмы при влиянии скорости ветра на организм среднестатистического человека

Климат изучаемых территорий характеризуется ветрами восточного, северо-восточного и южного направлений со скоростью от 1 до 8 м/с; юго-восточного, западного и юго-западного направлений со скоростью от 1 до 5 м/с; западного, восточного и юго-западного направлений со скоростью от 1 до 10 м/с. Основными характеристиками ветра являются скорость и направление. При анализе его воздействия на бронхолегочную систему трудно выделить какие-либо конкретные механизмы.

В работе Н.В. Мельниковой [22], для больных бронхиальной астмой была установлена связь роста обострений с увеличением скорости ветра ($r=0,73$, $p>95\%$). Подобные результаты были получены и другими авторами, для больных бронхитом и бронхиальной астмой установлена связь роста обострений с атмосферным давлением, нарастанием абсолютной и относительной влажности и снижением температуры воздуха.

По наблюдениям специалистов, годовая динамика обострений бронхиальной астмы зависит от солнечной активности и периодических изменений температуры воздуха. Показана важная роль метеофакторов в формировании обострений бронхиальной астмы, в частности, возникновение приступов у женщин зависит от увеличения скорости ветра (коэффициент частной корреляции $r=2,26$) [23]. Выявлена сильная связь между скоростью ветра и атмосферным давлением у мужчин в зимнее время [24].

По современным представлениям, бронхиальная астма является примером экологически обусловленной болезнью, характер и течение которой во многом определяется состоянием окружающей среды. Факторы внешней среды рассматриваются, как триггерные и индукторные стимулы [25].

По мнению экспертов ВОЗ, обострение бронхиальной астмы связывают с неблагоприятными погодными условиями, однако эти факторы не подвергались глубокому и систематическому исследованию. Тем не менее, в план лечения больных бронхиальной астмой включен пункт, предусматривающий контроль за состоянием окружающей среды и коррекцию в соответствии с этим поведения пациента [26].

На рисунке 5 представлена полученная прогностическая нелинейная квадратичная модель зависимости распространенности экземы при влиянии среднегодовых значений влажности окружающей среды на организм среднестатистического человека.

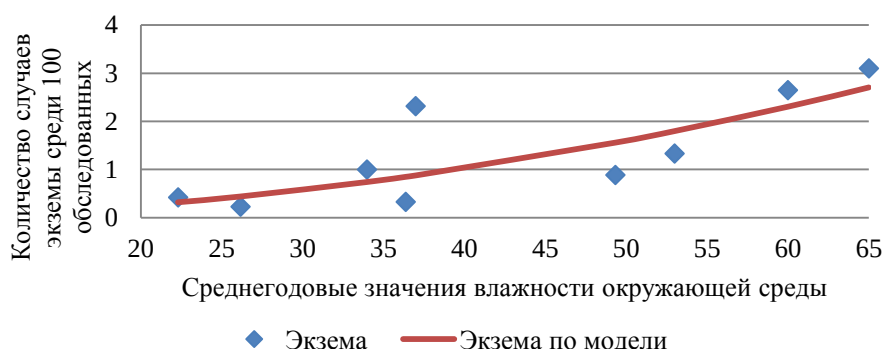


Рисунок 5 - Прогностическая нелинейная квадратичная модель экземы при влиянии влажности окружающей среды на организм среднестатистического человека

Экзема (при влиянии относительной влажности окружающей среды) – $Y = 0,00064 * X^2$. Модель описывает 60% случаев. Таким образом, согласно модели, при значении показателя влажности выше 40% обнаруживаются случаи экземы, причем увеличение количества заболевших происходит при увеличении

влажности на 20%. Однако, коэффициент квадратичной зависимости $0,00064 \ll 1$ (много меньше единицы), что явно указывает на тот факт, что влияние экологического фактора (относительной влажности) несущественно для развития данного заболевания, тем не менее, его нельзя не учитывать.

При анализе средних значений относительной влажности воздуха за 10 лет установлены превышения нормы среднемесячной относительной влажности по СНиП РК 2.04-01-2010 по всем регионам в отдельные месяцы и годы от 1 до 28%. Средние значения нормы относительной влажности, по СНиП РК 2.04-01-2010, для 9 изучаемых регионов в теплый период составляли 32,7%, в холодный – 70,3%.

В связи с тем, что по многолетним данным РГП «Казгидромет» за 2004 - 2013 годы, было выявлено превышение относительной влажности по отдельным месяцам и годам (СНиП РК 2.04-01-2010) климатический фактор влажность была взят нами для проведения корреляционного анализа и построения прогностических моделей.

Воздух всегда содержит водяные пары, количество которых меняется в зависимости от температуры и скорости его движения. Непосредственное действие водяных паров воздуха состоит в том, что влажность окружающей среды влияет на теплорегуляцию организма и, в частности, на теплоотдачу. Роль влажности воздуха в теплообмене объясняется влиянием ее на степень испарения влаги через кожу и дыхательные пути. Потеря влаги через кожу совершается в виде пота (транспирации) и в газообразной форме (перспирации). Высокая относительная влажность (85%) отрицательно действует на теплоотдачу организма, как при высоких температурах, так и при низких. В воздухе с высокой влажностью невозможна теплоотдача путем испарения. Поэтому большая влажность в сочетании с высокой температурой и малоподвижностью воздуха тормозит теплоотдачу и вызывает перегревание организма [27] .

Теплоемкость влажного воздуха при низких температурах отнимает с поверхности тела большое количество тепла, чем воздух с этой же температурой, но сухой. Сочетание низких температур и высоких степеней влажности резко увеличивает теплоотдачу, вызывает охлаждение, простудные заболевания и способствует появлению кожных заболеваний (лишай, экземы, чесотки). Все сказанное выше о действии на организм высокой влажности подтверждается многочисленными опытными данными [28, 29].

На рисунке 6 представлена полученная прогностическая нелинейная модель зависимости распространенности атеромы при влиянии среднегодовых значений влажности окружающей среды на организм среднестатистического человека.

Атерома (при влиянии относительной влажности окружающей среды) – $Y = 0,00012 * X^2$. Модель описывает 62% случаев. Таким образом, согласно мо-

дели, при значении показателя влажности выше 90% обнаруживаются случаи атеромы. Однако, коэффициент квадратичной зависимости $0,00012 \ll 1$ (много меньше единицы), что явно указывает на тот факт, что влияние экологического фактора (относительной влажности) несущественно для развития данного заболевания, тем не менее, его нельзя не учитывать.

Атерома является наиболее распространенным хирургическим заболеванием придатков кожи, она одинаково часто встречается у лиц как мужского, так и женского пола. Причины можно разделить на внешние (экзогенные) и внутренние (эндогенные). Среди экзогенных причин назовем действие неблагоприятных факторов среды (жаркий климат, «грязная» работа в условиях повышенной влажности и температуры, травматическое повреждение сальной железы), а вот внутренних причин гораздо больше. Загрязненный воздух непосредственно контактирует с кожей, приводя к появлению различных кожных заболеваний, в том числе и атеромы. Особенно активно его пагубное воздействие в купе с недостаточной влажностью. Низкая влажность воздуха является дополнительным отрицательным фактором. В сухом воздухе эпидермис быстро теряет собственную влагу. В результате повышается его проницаемость для вредных загрязнений. В конечном итоге это приводит к появлению воспалений, атером и других кожных заболеваний [30].

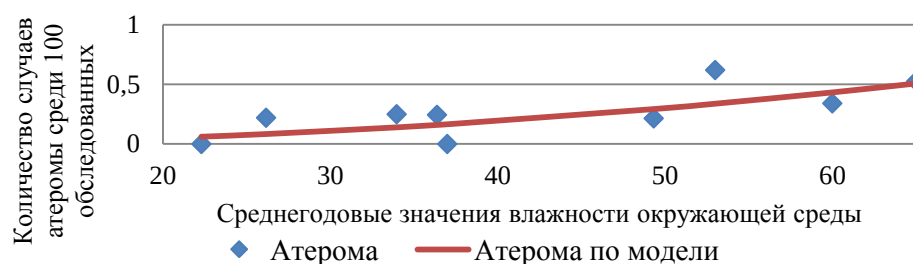


Рисунок 6 - Прогностическая нелинейная модель атеромы при влиянии влажности окружающей среды на среднестатистического человека

Необходимо также отметить, что медицинский осмотр проводился с апреля по август, т.е. в теплый период года. Кожные покровы обследуемых лиц были увлажнены из-за пота. Одежда состояла из нижнего белья, синтетических рубашек, шелковых, трикотажных, велюровых платьев. Невозможность проводить ежедневные гигиенические мероприятия из-за отсутствия постоянной горячей воды в городах и поселках изучаемых регионов Приаралья способствует быстрому загрязнению кожных покровов, закупорке сальных желез.

Однако, относительная влажность не может являться основным этиологическим фактором в развитии эколого-зависимых заболеваний, а может быть

отнесена к провоцирующим эти заболевания факторам. Поэтому данные нозологии (экзема и атерома) не будут включены в региональный окончательный перечень эколого-зависимых заболеваний, несмотря на установленную корреляционную зависимость.

На рисунке 7 представлена полученная прогностическая нелинейная модель зависимости распространенности посттромбофлебитической болезни от суммарного индекса опасности цинка, т.е. суммы кратностей доз цинка при ингаляционном и пероральном пути поступления из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки (скорость поступления).

Посттромбофлебитическая болезнь при поступлении цинка – $Y = 0,127 * \sqrt{X} - 0,192$. Модель описывает 64% случаев и определяет, что при увеличении независимого фактора в 10 раз, зависимая переменная возрастает в 3,3 раза.

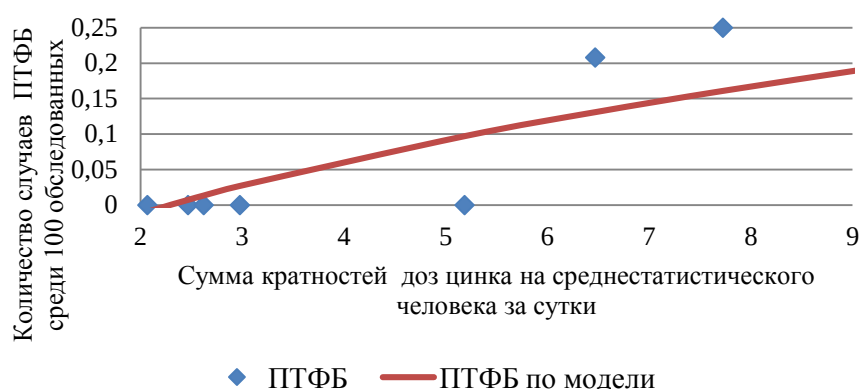


Рисунок 7 - Прогностическая нелинейная модель посттромбофлебитической болезни при поступлении цинка из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки

Химические соединения цинка являются одними из распространенных загрязнителей окружающей среды. В работах А.Н. Ильинова и др. [31] показано, что при цинковой интоксикации снижается устойчивость мембран эритроцитов. На модели внутрибрюшинного 30-кратного введения цинка в крови повышалась активность аспартат- и аланинаминотрансфераз, выявлена аккумуляция металла в селезенке и гонадах [32].

Наличие хлоридов, сульфатов в почве, донных отложениях, воде поверхностных водоемов, мелкодисперсной пыли объясняется близостью Аральского моря и соле-пылевыми бурями, поднимаемыми со дна высохшего моря.

На рисунке 8 представлена полученная прогностическая линейная модель зависимости распространенности хронического фарингита от суммарного индекса опасности меди, т.е. суммы кратностей доз меди при ингаляционном и перо-

ральном пути поступления из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки (скорость поступления).

Хронический фарингит (при поступлении меди) – $Y = 0,004 * X + 0,482$. Модель описывает 71% случаев и определяет, что при увеличении независимого фактора в 10 раз, зависимая возрастает в 0,5 раз.

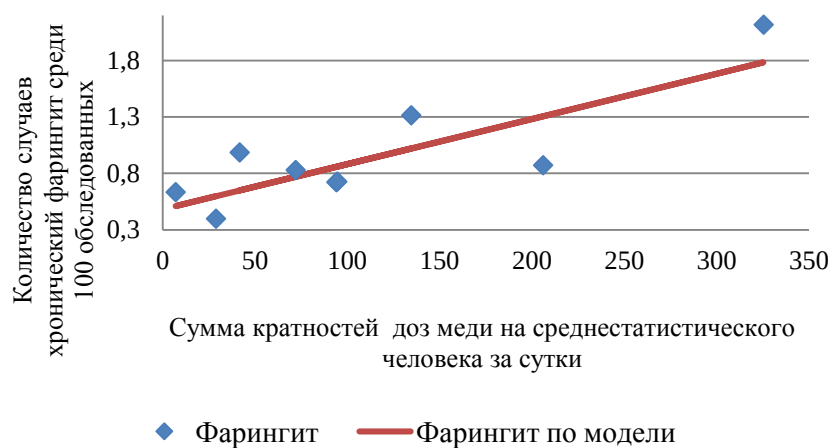


Рисунок 8 - Прогностическая линейная модель хронического фарингита при поступлении меди из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки

Медь входит в состав пестицидов, применяющихся для обработки сельскохозяйственных культур, что приводит к накоплению меди в продуктах питания, воде, грунте. Зафиксированы изменения со стороны дыхательной, пищеварительной, выделительной, нервной, иммунной систем организма, а также раздражение слизистой оболочки носа, горла, глотки и глаз при избыточном поступлении меди в организм [33]. Молекулярные механизмы токсического действия избытка меди связаны с тем, что медь относится к металлам переменной валентности, легко переходит из одной формы в другую, запуская тем самым процессы свободнорадикального окисления и образование активных форм кислорода [34]. Основным путем поступления меди в организм обследованного населения – ингаляционный. Доза поступления меди в организм составила 0,00138 мг/кг в день при референтной дозе 0,00002.

На рисунке 9 представлена полученная прогностическая нелинейная квадратичная модель зависимости распространенности кариеса зубов от суммарного индекса опасности цинка, т.е. суммы кратностей доз цинка при ингаляционном и пероральном пути поступления из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки (скорость поступления).

Кариес (при поступлении цинка) – $Y = 0,31 * X^2 + 16,10$. Модель описывает 63% случаев и определяет, что при увеличении независимого фактора в 10 раз, зависимая возрастает в 47 раз.

Экспериментальными исследованиями А.Д. Абдазимова [35] показано, что неблагоприятные факторы производственной среды (ингаляционная затравка полиметаллической пылью в течение 60 дней) приводят к увеличению частоты поражаемости зубов кариесом у животных и влияют на тяжесть течения кариозного процесса за счет интегральных изменений биохимических процессов в организме. Этим автором выявлена роль цинка и других тяжелых металлов, содержащихся в составе полиметаллической пыли, в формировании и развитии стоматологической заболеваемости рабочих основных предприятий Алма-лыкского горно-металлургического комбината [36].

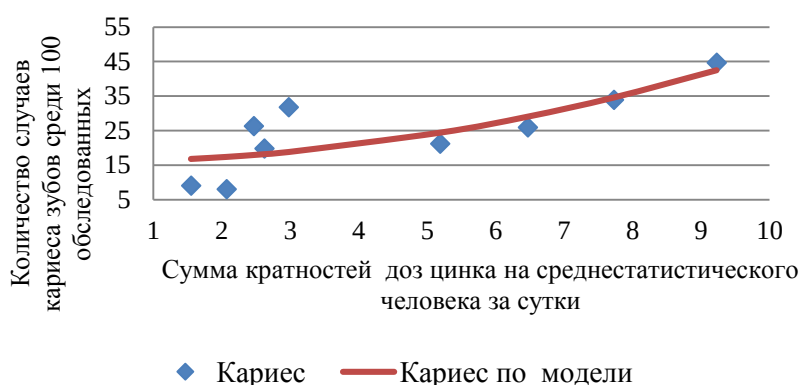


Рисунок 9 - Прогностическая нелинейная квадратичная модель кариеса зубов при поступлении цинка из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки

В результате полученных достоверно значимых корреляционных и регрессионных моделей на данном этапе был определен предварительный предполагаемый список 5 (пяти) заболеваний, которые могут быть включены в перечень экологически зависимых неинфекционных заболеваний на популяционном уровне:

1. Анемия, которая развивается при поступлении суммы кратностей доз ртути при ингаляционном и пероральном пути поступления из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки (скорость поступления).
2. Лейкопения, которая развивается при поступлении суммы кратностей доз полихлорированных бифенилов при ингаляционном и пероральном пути поступления из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки (скорость поступления).

3. Атеросклероз, который развивается при поступлении суммы кратностей доз кобальта при ингаляционном и пероральном пути поступления из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки (скорость поступления).

4. Бронхиальная астма, которая развивается при влиянии среднегодовых показателей скорости ветра на организм среднестатистического человека.

5. Хронический фарингит, который развивается при поступлении суммы кратностей доз меди при ингаляционном и пероральном пути поступления из внешней среды в организм среднестатистического человека за сутки (скорость поступления).

Таким образом, при проведении медицинского осмотра терапевтом из 6501 обследованных лиц по 9 населенным пунктам Приаралья выявлена: анемия у 1711 человека (26,3%), лейкопения у 115 человек (1,8%), атеросклероз у 1802 человек (27,7%), бронхиальная астма у 31 человека (0,5%). Оториноларинголом из 6347 обследованных лиц хронический фарингит выявлен у 69 человек (1,1%).

Однако необходимо отметить, что при построении моделей на данном этапе нами была использована линейная и нелинейная зависимость построения прогностических моделей с заданным уровнем надежности 95%. В нашем анализе полученные модели описывают от 50 до 76% случаев. Поэтому необходимо было построение моделей, которые отвечали бы 95% уровня надежности.

На следующем этапе был проведен логистический анализ данных для определения наличия либо отсутствия достоверного влияния экологических, биологических и социальных факторов на развитие исследуемого заболевания на индивидуальном уровне. Исследование было проведено по индивидуальным потенциальным дозам химических веществ многосредового воздействия, поступающих в организм человека за определенный период проживания (накопление химических веществ в организме за определенное время) в регионе. Данный анализ является наиболее углубленным и сложным, однако в результате дает информацию об оценке вероятности развития заболевания от более широкого круга компонента на индивидуальном уровне.

На рисунке 10 представлен график полунормального распределения остатков согласно логистической модели развития атеросклероза сосудов в зависимости от нескольких факторов для отдельных индивидуумов.

Атеросклероз сосудов:

$$Y = \frac{\exp(-2.2567 + 0.0089 * X_1 + 0.0084 * X_2 + 0.0081 * X_3 + 0.0571 * X_4)}{1 + \exp(-2.2567 + 0.0089 * X_1 + 0.0084 * X_2 + 0.0081 * X_3 + 0.0571 * X_4)},$$

где Y – вероятность развития заболевания при воздействии факторов: X_1 – возраста, X_2 – содержания холестерина в крови, X_3 – содержания триглицеридов

в крови, X_4 – накопления кобальта в организме индивидуума за время проживания в регионе.

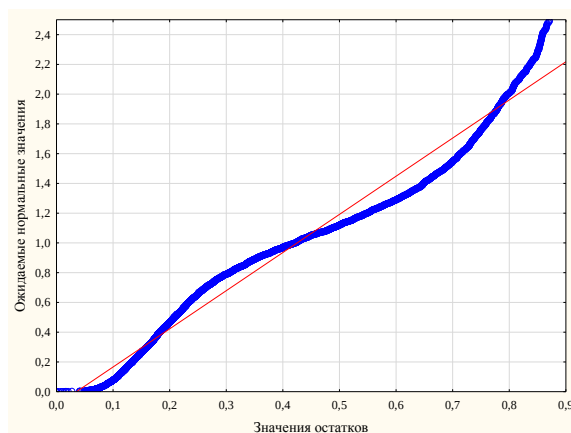


Рисунок 10 - Полунормальное распределение остатков согласно прогностической логистической модели развития атеросклероза сосудов в зависимости от нескольких факторов

Очевидно, что развитие атеросклероза сосудов обусловлено возрастом, показателями липидного обмена и влиянием кобальта на сердечнососудистую систему организма [37-39]. Причем, учитывая значения исследуемых параметров и полученные коэффициенты уравнения, можно сделать вывод, что более существенное влияние на развитие атеросклероза сосудов оказывает возраст человека, далее увеличение дозовой нагрузки кобальта, а усугубляющим фактором является нарушение липидного обмена в организме. Увеличение кобальта на 5 единиц приводит к росту вероятности на 3%, шанс увеличивается в 1,33 раза. Все факторы связаны с вероятностью прямо пропорционально, т.е. при увеличении значения фактора, увеличивается значение вероятности.

На рисунке 11 представлен график полунормального распределения остатков согласно логистической модели развития анемии в зависимости от нескольких факторов для отдельных индивидуумов.

Анемия:

$$Y = \frac{\exp(1,062 + 0,196 * X_1 + 0,035 * X_2)}{1 + \exp(1,062 + 0,196 * X_1 + 0,035 * X_2)},$$

где Y – вероятность развития заболевания при воздействии факторов: X_1 – качества питания (1 - хорошее, 2 - удовлетворительное, 3 – плохое), X_2 – накопления ртути в организме индивидуума за время проживания в регионе.

Очевидно, что развитие анемии обусловлено качеством питания и кумулятивным воздействием ртути в организме индивидуума на кроветворную

систему организма. Причем, учитывая значения исследуемых параметров и полученные коэффициенты уравнения, можно сделать вывод, что более существенное влияние на развитие анемии оказывает качество потребляемой человеком пищи, а усугубляющим фактором является влияние накопленного количества ртути в организме. Увеличение ртути на единицу приводит к росту вероятности на 1%, шанс увеличивается в 1,03 раза. Накопление ртути связано с вероятностью прямо пропорционально, т.е. при увеличении значения фактора, увеличивается значение вероятности [40].

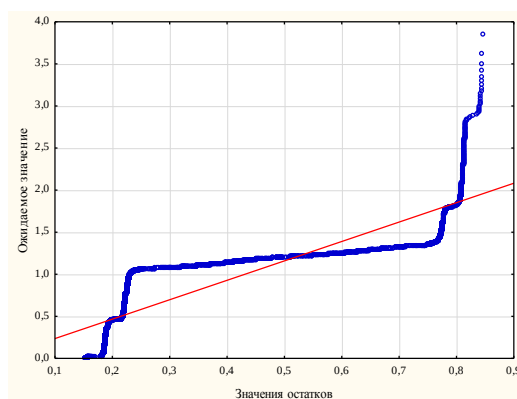


Рисунок 11 - Полунормальное распределение остатков согласно прогностической логистической модели развития анемии в зависимости от нескольких факторов

В результате полученных достоверно значимых результатов регрессионного логистического анализа предполагаемый список экологически зависимых заболеваний сократился на данном этапе до 2 нозологий: анемии и атеросклероза сосудов.

При анализе полученных данных путем логистической регрессии, не было получено статистически достоверных результатов, это говорит о том, что в данный момент не удалось выявить фактор, позволяющий построить прогностическую модель возникновения остальных трех нозологий (лейкопения, хронический фарингит, бронхиальная астма) на индивидуальном уровне у жителей региона Приаралья.

Заключение. Здоровье отражает состояние экосистемы в целом, является обобщенным показателем качества среды обитания и ее влияния на жизнедеятельность людей. Состояние здоровья, как экопатологическая проблема, в последнее десятилетие является актуальной и оценка роли неблагоприятных воздействий на организм человека, связанных с загрязнением окружающей среды, представляет собой важнейшую задачу медицинской науки на современном этапе.

Для установления и обоснования причинно-следственной связи формирования эколого-зависимых заболеваний у взрослого населения Приаралья при действии эколого-гигиенических факторов был проведен углубленный поэтапный многомерный статистический анализ, включающий частотный анализ, корреляционный и регрессионный анализ, построение логистических моделей.

На этапе частотного анализа выявлены ведущие нозологические формы и региональные особенности заболеваний среди взрослого населения. С помощью корреляционного анализа были выявлены причинно-следственные связи нарушений здоровья населения Приаралья от воздействия различных неблагоприятных факторов окружающей среды на популяционном уровне с выбросом невзаимосвязанных компонентов. Необходимо отметить, что данный этап дает поверхностное представление о влиянии на заболеваемость экологических факторов, т.е. наличие корреляции двух признаков (любой силы) не является доказательством причинно-следственной связи этих признаков, в нашем случае, какое-либо заболевание и какой-нибудь экологический фактор. Корреляционный анализ может только установить наличие и силу статистической связи. Однако он помогает упростить комплексную статистическую обработку выбросом невзаимосвязанных компонентов, т.е. исключает заболевания, развитие которых не связано с исследованными экологическими факторами. На данном этапе исследования была установлена достоверно значимая корреляционная статистическая взаимосвязь между распространенностью 43 неинфекционных заболеваний и экологическими факторами.

Для углубленного выявления причинно-следственной взаимосвязи между выявленными заболеваниями и факторами окружающей среды на популяционном уровне проведен многомерный линейный и нелинейный регрессионный анализ данных для получения более точного и наглядного результата. В результате данного анализа снова происходит выброс систем компоненты, которые не могут быть представлены в виде определенной модели, что говорит об отсутствии влияния компонентов (экологических факторов) на развитие заболеваний, несмотря на полученный достоверно значимый первичный корреляционный анализ. При проведении регрессионного линейного и нелинейного анализа была подтверждена полученная корреляционная взаимосвязь развития пяти неинфекционных заболеваний у населения Приаралья изучаемых регионов от факторов окружающей среды, которые можно было бы включить в перечень экологически зависимых неинфекционных заболеваний на популяционном уровне из расчета на среднестатистического человека:

1. Анемия - при ингаляционном и пероральном поступлении суммы кратностей доз ртути из внешней среды в организм за сутки.

2. Лейкопения - при ингаляционном и пероральном поступлении суммы кратностей доз полихлорированных бифенилов из внешней среды в организм за сутки.

3. Атеросклероз - при ингаляционном и пероральном поступлении суммы кратностей доз кобальта из внешней среды в организм за сутки.

4. Бронхиальная астма - при влиянии среднегодовых показателей скорости ветра на организм.

5. Хронический фарингит - при ингаляционном и пероральном поступлении суммы кратностей доз меди из внешней среды в организм за сутки.

Однако данный анализ не дает достоверного представления о влиянии экологических, биологических и социальных факторов на развитие исследуемого заболевания на индивидуальном уровне. Поэтому нами был проведен следующий этап нелинейного регрессионного анализа – логистический. Данный анализ является наиболее углубленным и сложным, однако в результате дает информацию об оценке вероятности развития заболевания от более широкого круга компонент на индивидуальном уровне. В результате проведенного анализа также произошел выброс систем компоненты, т.е. развитие трех нозологий (лейкопения, бронхиальная астма, хронический фарингит) невозможно было представить в виде определенных прогностических логистических моделей, что также говорит об отсутствии многосредового воздействия потенциальных доз химических веществ на индивидуальном уровне. Предполагаемый список экологически зависимых заболеваний сократился на данном этапе до двух: анемия и атеросклероз.

На современном этапе общественное здоровье определяется уровнем безопасности окружающей среды и профилактики заболеваний. 80% современных болезней человека являются результатом экологических перенапряжений. Практически нет ни одной области, где бы тревожно не звучали проблемы медицинской экологии, а в условиях экологического неблагополучия воздействие окружающей среды на здоровье увеличивается до 50% и более. Отмечено, что резервы снижения смертности и роста продолжительности жизни лежат в решении проблемы ограничения воздействия неблагоприятных средовых факторов.

Огромное социальное и экономическое значение данной проблемы диктует необходимость своевременного его решения, что позволит не только обоснованно снизить заболеваемость, но и управлять рисками возникновения заболеваний, развивающихся в результате действия экологических факторов, и вовремя принимать как медицинские, так и управленческие решения.

Таким образом, предлагаемый нами многомерный статистический анализ (корреляционный, линейный и нелинейный регрессионный, логистический) позволяет поэтапно установить наличие влияния экологического фактора на развитие той или иной нозологии и определить значимость этого влияния, а также

оценить прогноз роста заболеваемости при увеличении уровня экологического фактора

Представленные результаты по заболеваемости населения Приаралья, требуют, в первую очередь (помимо профилактических мероприятий и реабилитации) активных действий, направленных на оздоровление окружающей среды и экологической безопасности населения, а также унификации перечня индикаторов здоровья населения и среды, для проведения последующих медико-социальных мероприятий (льготы, гарантии, компенсационные выплаты, специализированная адресная медицинская помощь).

Выводы:

1. При проведении медико-диагностических исследований региональных особенностей не выявлено, а установлены ведущие нозологии из основных классов болезней на всей территории Приаралья.

2. В результате проведенного многомерного статистического анализа выделено две нозологии, которые могут быть включены в предполагаемый список экологически зависимых заболеваний в зависимости от нескольких факторов: анемия (качество питания, накопление ртути в организме за время проживания) и атеросклероз сосудов (возраст, уровень холестерина и триглицеридов в крови, накопление кобальта в организме за время проживания).

Литература

1. Пивоваров Ю.П., Аль-Сабунчи А.А., Шеина Н.И. Проблема непредсказуемого антропогенного воздействия на состояние природной среды в странах Юго-Западной Азии // Гигиена и санитария. – 2013. - №6. – С.21-25.
2. Омирбаева С.М., Кулкыбаев Г.А., Шпаков А.Е. и др. Проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения Республики Казахстан // Медицина труда и пром. экология. – 2007. - №2.- С.3-4.
3. Алиев Р.А. Влияние вредных факторов окружающей среды на заболеваемость населения РК // Гигиена, эпидемиология және иммунология. - 2011. - №3. - С.12-13.
4. Константинов А.П. Особенности экологического неблагополучия в современных условиях и их влияние на здоровье населения России // Фундаментальные исследования. – 2004. - №3. – С.106-108.
5. Вараксин А.Н. Статистические модели регрессионного типа в экологии и медицине. Екатеринбург: Голицкий, 2006. – 256 с.
6. Щербо А.П., Киселев А.В., Масюк В.С., Шабалша И.М. Гигиеническая оценка загрязнения атмосферного воздуха промышленных городов Карелии и риска для здоровья детского и подросткового // Гигиена и санитария. - 2008. - №5. - С.7-11.

7. Кириллов С.Н., Фролов М.Ю., Нефедов И.В., Медико-экологические аспекты оценки здоровья населения // Вестник ВолГУ. – 2011 - №2(2) - С.49-53.
8. Боев В.М. Методология комплексной оценки антропогенных и социально-экономических факторов в формировании риска для здоровья населения // Гигиена и санитария. – 2009. - №4. – С.4-8.
9. Денисова Е.Л., Горшков А.И., Ляхова Н.П. Влияние факторов среды обитания на состояние здоровья населения (на примере г. Орехово-Зуево) // Гигиена и санитария. - 2005. - №1. - С. 6-8.
10. Чеботарев П.А. Оценка состояния здоровья детского населения, проживающего в городах с различным загрязнением атмосферного воздуха // Гигиена и санитария. – 2007. - № 6. - С. 76-78.
11. Боев В.М., Дунаев В. Н., Шагеев Р. М., Фролова Е. Г. Гигиеническая оценка формирования суммарного риска популяционному здоровью на урбанизированных территориях // Гигиена и санитария. - 2007. - № 5. - С. 12-14.
12. Мирзонов В.А., Журихина И.А. Изучение влияния техногенного загрязнения и социальных условий среды обитания на здоровье населения // Здравоохранение РФ. – 2008. - № 5. - С. 47-49.
13. Онищенко Г.Г. Влияние состояния окружающей среды на здоровье населения. Нерешенные проблемы и задачи // Гигиена и санитария. - 2003. - № 1. - С.3-10.
14. WangQ., ItoM., AdamsK., etal. Mitochondrial DNA control region sequence variation in migraine headache and cyclic vomiting syndrome // Am. J. Med. Genet. A. – 2004. - Vol.131. – P. 50-58.
15. ПечораК.Л., ГолубеваЛ.Г., СаитоваВ.Г. и др. Диагностика и профилактика ранних отклонений в состоянии здоровья детей. – М., 1993. – 104 с.
16. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. – СПб.: Интермедика, 1999. – 400 с.
17. Минх А.А. Общая гигиена. - М.: Медицина, 1984. - 480 с.
18. Сабирова И.Р. Лейкопоз и лейкоциты периферической крови при воздействии полихлорированных бифенилов (экспериментальное исследование): автореф. дисс...канд. мед. наук, Тюмень, 2004. – 23 с.
19. Муфазалова Н.А. Фармакологическая коррекция иммуно- и гепатотоксических эффектов ксенобиотиков: автореф. дисс...д-ра мед.наук. - Уфа, 2002.- 14 с.
- 20.[http: // knowledge.allbest.ru/ecology/3c0a65625b2ad68a5c53a_89521206c270.html](http://knowledge.allbest.ru/ecology/3c0a65625b2ad68a5c53a_89521206c270.html).
- 21.[http: // umedp.ru/articles/endo_spetsvypusk_2011/vozmozhnali_profilaktika_ateroskleroza_preparatami_kaltsiya_i_vitamina_d3.html](http://umedp.ru/articles/endo_spetsvypusk_2011/vozmozhnali_profilaktika_ateroskleroza_preparatami_kaltsiya_i_vitamina_d3.html).
22. Мельникова Н.В., Кантур В.А. Немедикаментозная профилактика гелиометеотропных реакций у больных хроническими неспецифическими забо-

леваниями легких // Адаптация к экстремальным геофизическим факторам и профилактика метеотропных реакций: мат-лы. регион. симп. - Новосибирск, 1989. - С. 191-194.

23. Пискунова Е.Р. Харламова Н.Ф. Влияние абиотических факторов среды на обострения больных бронхиальной астмой // Биология. - 2004. - №. - С.98-99.

24. Пискунова Е.Р. Влияние метеорологических факторов на состояние больных бронхиальной астмой // Биология. - 2004. - №. - С. 84-86.

25. Доценко Э.А., Прищепа И.М., Крестьянинова Т.Ю. Погодно-климатические условия и течение бронхиальной астмы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2004. - №4. - С. 84-91.

26. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология, 1996. - 161 с.

27. <http://www.activestudy.info/vlazhnost-vozduxa/16135>

28. Онегов А.П. Гигиена сельскохозяйственных животных. - М.: Колос, 1972. - 432 с.

29. Кузнецов А.Ф., Немилов В.А. Санитарно-гигиенические исследования воздуха. - Л.: ЛВИ, 1980. - 63 с.

30. http://healthinfo.ua/articles/zdorovi_dom_i_ekologia/21832

31. Ильинов А.Н., Рязанов И.А., Осипов А.Н. Кислотные эритрограммы мышей при отравлении Zn, Cd и Pb // Токсикологический вестник. - 1997. - №4. - С.10-14.

32. Рослый О.Ф., Домнин С.Г., Герасименко Т.И., Федорук А.А. Особенности комбинированного действия свинца, меди и цинка // Медицина труда и промышленная экология - 2000. - №10. - С.28-30.

33. Антонович Е.А., Подрушняк А.Е., Щуцкая А.Е. Токсичность меди и ее соединений. Сообщение первое (обзор литературы) // Современные проблемы токсикологии. - 1999. - №3. - С.4-13.

34. Беляев В.С., Шмелева Л.Т. Антиокислительная система крови и печени при воздействии производственной медьсодержащей пыли // Гигиена труда и профессиональные заболевания. - 1987. - №9. - С.54-55.

35. Абдазимов А.Д. Экспериментальное исследование действия промышленных аэрозолей и токсических газов на состояние зубов // Стоматология. - 1992. - №2. - С.8-10.

36. Абдазимов А.Д. Изменение микроэлементного состава твердых тканей зубов, зубного камня, слюны, биоптатов десны у рабочих под влиянием неблагоприятных факторов производства Cu, Zn, Pb // Стоматология. - 1991. - №3. - С.22-25.

37. Гнатейко О.З., Лукьяненко Н.С. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища // Здоровье ребенка. – 2007. - №6(9). – С.82-87.

38. Грищенко С.В., Грищенко И.И., Авакумова А.В. и др. Гигиеническая оценка состояния окружающей среды Донецкой области и степени ее опасности для здоровья населения // Вестник гигиены и эпидемиологии. - 2007. - №1. – С.812.

39. Острополец С.С. Миокард. Структура и функция в норме и патологии. – Донецк: НордПресс, 2007. –212 с.

40. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. Учебное пособие. - М.: Оникс 21 век, Мир, 2004 - 272 с.