

## **ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОСТОЧНО-СИБИРСКОГО ИНСТИТУТА МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований**

Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований (ВСИМЭИ) создан на основании Распоряжения Совета Министров РСФСР от 29 января 1960 г. № 434-р и приказа министра здравоохранения РСФСР от 8 февраля 1960 г. № 83.

В 1987 г. в соответствии с Распоряжением Совмина СССР и приказом Минздрава СССР институт был передан в ведение Восточно-Сибирского филиала Сибирского отделения Академии медицинских наук СССР, а в 1994 г. постановлением Президиума РАМН переименован в Научно-исследовательский Институт медицины труда и экологии человека Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.

В 2009 г. институт стал базовым для вновь созданного Восточно-Сибирского научного центра экологии человека СО РАМН. В 2014 г. он был передан в ведение Федерального агентства научных организаций, а в 2018 г. – Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. В настоящее время существует под названием ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований».

### **Исследования в области гигиены труда и профессиональной патологии**

В первые годы работы института научные исследования по гигиене труда были направлены на физиолого-гигиеническую оценку условий труда, состояния здоровья работающих и разработку профилактических мероприятий на предприятиях Иркутской области. В дальнейшем, в связи с интенсивным развитием горнорудной, целлюлозно-бумажной, микробиологической промышленности в регионах Восточной Сибири, Крайнего Севера и Дальнего Востока, научная деятельность института в основном была сосредоточена на предприятиях данных отраслей экономики.

Широкий спектр исследований выполнен на предприятиях «Северовостокзолото», «Якутзолото», «Лензолото», «Якуталмаз», включая подземные, открытые, дражные разработки и обогащательные фабрики. Впервые изучены особенности формирования гигиенических условий труда горнорабочих, дана детальная характеристика всего спектра шумовибрационных и инфразвуковых параметров горной техники и оборудования, изучена распространенность инфразвука и его удельный вес в спектре производственных шумов, выявлены особенности сочетанного действия инфразвука и низкочастотной вибрации на организм: с уменьшением частоты инфразвука и общей вибрации на октаву эффект воздействия увеличивается в 1,8–2,0 раза. Полученные результаты по-

зволили обосновать предельно допустимые уровни инфразвука при сочетанном действии с вибрацией и разработать рекомендации по его снижению [10]. Установлена зависимость риска развития вибрационной болезни (ВБ) у горнорабочих при сочетанном воздействии локальной вибрации и низких, в том числе отрицательных, температур воздуха: при снижении температуры воздуха на 1 °С риск развития вибрационной болезни увеличивается на 10 %.

Были определены реальные пылевые нагрузки и оценены защитно-приспособительные реакции дыхательной системы у горнорабочих, проведены системные исследования по изучению основных закономерностей формирования общей и профессиональной заболеваемости. Установлено, что изменение пылевыводящей функции органов дыхания бурильщиков и проходчиков по мере увеличения рабочего стажа имеет несколько фаз: функциональное напряжение в первые 2 года, активация на 3–4 годы и нарастающее угнетение защитных реакций после 5 и более лет работы. Величина пылевой нагрузки в 1000 г может служить количественным критерием риска развития пневмокониоза у горнорабочих [84].

Впервые была дана комплексная гигиеническая оценка условий труда при добыче золота дражным способом: характеристика микроклимата на рабочих местах при эксплуатации драг в условиях Крайнего Севера, вибрации и шума, загрязнения ртутью воздуха рабочей зоны и строительных конструкций в зависимости от мощности и конструктивных особенностей драг. Впервые были изучены временные и постоянные сдвиги физиологических показателей, характеризующие функциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, вестибулярного, слухового, вибрационного анализаторов, нервно-мышечного аппарата у работающих на драгах. Установлены изменения в состоянии здоровья, кумуляция ртути в организме и повышение заболеваемости, обусловленной влиянием комплекса неблагоприятных факторов дражного производства. Обоснованы гигиенические нормы допустимых уровней шума для производственных помещений, для пульта управления, служебных и общественных помещений, и вибрации для производственных помещений драг, для служебных и общественных помещений. Предложен и внедрен комплекс оздоровительных мероприятий [48].

Выполненные исследования на золотоизвлекательных фабриках (ЗИФ) позволили впервые установить зависимость между формирующимися концентрациями цианистого водорода в воздухе рабочей зоны, объемами перерабатываемых руд, исходной концентрации цианидов и щелочи в технологических растворах, их температурой и площадью испарения, а также возможностью загрязнения воздуха рабочей зоны мышьяковистым и сурьмянистым водородом, образующимся в процессе переработки руд, содержащих соединения мышьяка и сурьмы. Также установлено, что каскадные типы главных корпусов ЗИФ не дают возможности реализовать основные функции объемно-планировочных решений, поэтому они не рекомендуются для проектирования обогатительных фабрик.

Выявлено специфическое влияние цианистых соединений на состояние здоровья и репродуктивную функцию работающих женщин, проявляющееся в нарушении менструальной функции и снижении активности половых желез, большой частоте осложнений течения беременности, родов, заболеваемости новорожденных, снижении их массы тела, среднеростового коэффициента и высоких уровнях заболеваемости детей в первые годы жизни. Получила теоретическое обоснование концепция патогенеза гипотиреоза, возникающего у работающих при хроническом воздействии цианидов, согласно которой поступающий в организм цианистый водород ведет к образованию роданатов, избирательно блокирующих синтез гормонов  $T_3$  и  $T_4$ , обуславливая тем самым развитие гипотиреоза, с последующей компенсаторной гиперплазией щитовидной железы.

Учитывая полученные доказательства того, что хроническое действие цианистого водорода на организм работающих ведет к развитию заболеваний щитовидной железы в форме гипотиреоза и кожных заболеваний, проявляющихся в форме крапивницы, дерматита, экземы, предложено относить их к профессиональным. К диагностическим признакам хронической интоксикации цианистым водородом следует отнести увеличение тиоцианатов в крови, снижение уровня гормонов щитовидной железы ( $T_3$ ,  $T_4$ ), увеличение активности щелочной фосфатазы, повышение содержания липидов и гликогена в клетках печени и снижение активности пероксидазы и цитохромоксидазы в крови. Полученные результаты позволили обосновать для работающих предельно допустимые уровни загрязнения кожных покровов цианидами [59]. На основании полученных результатов исследований в горнорудной промышленности были разработаны и утверждены на союзном и федеральном уровнях более 100 санитарных правил и методических рекомендаций.

Основным направлением научной деятельности института в целлюлозно-бумажной промышленности (ЦБП) являлось изучение вопросов гигиены, физиологии труда и состояния здоровья рабочих на всех технологических этапах производства целлюлозы, бумаги, картона, изделий из них. Комплексные исследования были направлены на гигиеническую оценку различных способов производства целлюлозы, оценку новых объемно-планировочных решений, разработку рациональных режимов труда и отдыха работающих на основе физиолого-эргономических исследований. Значительное место в проводимых исследованиях занимало изучение влияния производственно-профессиональных факторов целлюлозно-бумажного производства на организм женщин-работниц, их репродуктивную функцию. Разработана концепция формирования нарушений репродуктивной функции у работниц сульфатцеллюлозного производства, заключающаяся в том, что при хроническом воздействии метилсернистых соединений в организме образуется дополнительное патологическое звено, обусловленное некомпенсированным выводом из организма тиосоединений с последующими гиперактивацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и резким снижением активности глутатионового звена анти-

оксидантной защиты. На основании полученных материалов для предприятий ЦБП разработан ряд методических документов на республиканском и региональном уровнях, касающихся оздоровления условий труда и улучшения медико-профилактического обслуживания работающих [49].

В начале 1960-х гг. гидролизная промышленность страны бурно развивалась, так как было необходимо обеспечить животноводство кормовой базой на основе белково-витаминных дрожжей из непищевого сырья. Институт является пионером в области гигиенического изучения и нормирования воздействия промышленных микроорганизмов-продуцентов на организм работающих. Впервые при обследовании, проведенном на гидролизном заводе, выпускающем кормовые дрожжи, сотрудники ВСИМЭИ выявили у нескольких рабочих профессиональные кандидозные поражения (кандидоз полости рта, кандидозные поражения языка, кандидозные ангины). Благодаря настойчивости ученых впервые среди работающих в гидролизной промышленности был поставлен диагноз профессионального заболевания, следствием чего явилось пристальное изучение патогенных и вирулентных свойств вновь внедряемых в промышленность штаммов-продуцентов кормового белка.

На основе изучения биологических свойств промышленных штаммов-продуцентов была разработана методология проведения экспериментальных исследований по регламентированию промышленных штаммов-микроорганизмов. Многолетние исследования легли в основу разработки регламентирующих положений предупредительного и текущего санитарного надзора в биотехнологической отрасли, комплексных рекомендаций по медико-профилактическому обслуживанию рабочих основного производства, Министерством здравоохранения утверждены «Санитарные правила по гигиене труда на предприятиях белково-витаминных концентратов», ПДК для семи штаммов продуцентов кормового белка [4, 25].

Многочисленные клинико-иммунологические обследования работников ведущих предприятий экономики Иркутской области (ООО «Усольехимпром», ОАО «Саянскхимпласт», авиационная промышленность, целлюлозно-бумажный комбинат, микробиологическая промышленность) позволили выявить различные формы иммунного ответа у практически здоровых работников, обусловленные преимущественно спецификой воздействующего производственного фактора и предрасполагающие к развитию различных профессиональных заболеваний [6].

В настоящее время важное место занимают исследования, направленные на изучение особенностей развития и формирования общей и профессиональной заболеваемости (ПЗ) рабочих ведущих отраслей промышленности Восточной Сибири, изучение профессионального риска и факторов, определяющих устойчивость и восприимчивость организма работающих к негативному влиянию производственной среды, разработку вопросов диагностики, экспертизы трудоспособности и профилактики профессиональной патологии. Показатели многолетней профессиональной заболеваемости в Иркутской области

за период 1987–2022 гг. колебались от 2,67 в 1987 г. до 2,53 на 10 тыс. работающих в 2022 г. Минимальные показатели за анализируемый период составляли 1,91 (2017), максимальные 4,91 (2014) на 10 тыс. работающих. Анализ динамических рядов уровней ПЗ позволил выделить четыре временных периода: роста уровня ПЗ (1987–1997), снижения и относительной стагнации (до 2006 г.), роста до 2014 г., когда регистрировался максимальный уровень за весь наблюдаемый период, и снижения (с 2015 г. до настоящего времени).

Для оценки профессиональных рисков впервые установлена перспективность применения метода нормированных интенсивных показателей, позволяющего ранжировать факторы-предикторы в конкретных производствах и профессиях по группам риска, благоприятного прогноза, внимания, неблагоприятного прогноза, оценивать степень влияния каждого фактора, их комплексное воздействие, прогнозировать вероятность развития ПЗ. На прогностический показатель развития ПЗ определяющее влияние оказывает какой-либо один или несколько весовых коэффициентов факторов-предикторов. Таким образом, основу индивидуальной профилактики ПЗ составляет устранение или уменьшение влияния факторов с наиболее весомыми коэффициентами. Так, например, устранение одного вредного фактора на рабочем месте сборщика-клепальщика в авиастроении приведет к снижению риска ПЗ для возрастной группы 20–39 лет со стажем работы 1–4 года на 12,9 %, в возрасте 50–59 лет со стажем работы более 30 лет позволит снизить риск ПЗ на 10,6 % (переход из группы неблагоприятного прогноза в группу неопределенного прогноза) [35].

Вопросы, связанные с изучением патогенеза профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, остаются главенствующими в деятельности института. На протяжении многих лет проводятся исследования по изучению закономерностей формирования профессиональной патологии, результаты которых позволили обосновать теорию сенсорного конфликта, развивающегося при воздействии физических факторов производственной среды на организм работающих. Согласно данной теории, сенсорный конфликт является пусковым звеном в формировании патологического процесса, с последующим образованием в центральной нервной системе стойких очагов возбуждения, изменяющих соотношение и объем импульсаций с рецепторов сенсорных систем, оказывающих тормозное влияние на механизмы, регулирующие сенсорный вход, затрудняющих поступление импульсаций от сенсорных систем в ЦНС и, в конечном счете, генерирующих неадекватные стимулы импульсы, обуславливая неадекватную ответную реакцию, что в результате приводит к развитию, а затем к стойкому и длительному течению патологического процесса [68]. При этом со стороны центральной нервной системы наблюдаются нарушение биоэлектрической активности, межполушарная асимметрия, формирование очагов патологической активности в головном мозге; изменения в периферической нервной системе характеризуются нарушением

проводимости по нервным волокнам верхних и нижних конечностей; установлено нарушение нейрохимических, развитие нейродеструктивных и аутоиммунных процессов, нарастание психологических проблем, снижение качества жизни работающих, связанного со здоровьем.

В патогенезе вибрационной болезни и возникновении ее отдельных клинических проявлений большое значение имеет взаимосвязь стрессреализующих систем – гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидного звеньев нейрогормональной системы [94]. У пациентов с ВБ, сформировавшейся от сочетанного воздействия общей и локальной вибрации, лиц с ВБ, обусловленной воздействием локальной вибрации, выявлены однонаправленные изменения иммунохимических показателей. Впервые показано, что более выраженные изменения, характеризующиеся гиперактивацией провоспалительных реакций иммунного ответа (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$ ), нарастанием уровней антител (АТ) к белкам нервной ткани (S-100, ОБМ, NF-200, GFAP, В-зав.Са-каналу), зарегистрированы при сочетанном воздействии вибрации. Также у лиц с ВБ, обусловленной сочетанным воздействием вибрации, выявлено увеличение концентраций IL-8. Полученные результаты позволили подтвердить более выраженный риск развития нейроиммунного воспаления у пациентов с ВБ, сформировавшейся при сочетанном воздействии общей и локальной вибрации, и выделить наиболее информативные биомаркеры диагностики и тяжести течения патологического процесса (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$ , АТ к S-100) [95]. Установлены наиболее выраженные изменения «активационного» апоптоза иммунокомпетентных клеток у пациентов с ВБ, сформировавшейся при сочетанном воздействии вибрации, относительно лиц с ВБ, индуцированной локальной вибрацией, а именно: возрастание количества «активированных» лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецепторы CD25<sup>+</sup>, в основном за счет возрастания их численности на лимфоцитах и несущих CD95<sup>+</sup> – за счет увеличения их плотности на зрелых Т-лимфоцитах. Различия выявлены и в изменении концентрации экзогенных белков теплового шока (БТШ 27, БТШ 70) у пациентов с ВБ, сформировавшейся от воздействия локальной и сочетанного воздействия вибрации, характеризующиеся у первых снижением уровня БТШ 70, у вторых – возрастанием БТШ 27 [3].

В рамках реализации теории сенсорного конфликта разработана концептуальная модель формирования вибрационной болезни методом информационно-энтропийного моделирования, при этом установлено, что для основных функциональных систем организма относительная энтропия системы параметров, лежащих в пределах нормы, была значительно ниже относительной энтропии системы параметров, лежащих за пределами нормы. Расчетные сценарные данные, полученные по разработанной модели, показали, что наибольший вклад в формирование вибрационной болезни был со стороны патологических параметров основной активности головного мозга и тиреоидной системы (82,6 %), патологических параметров основной активности головного

мозга и дисфункции стволовых структур (76,2 %), тиреоидной системы и дисфункции стволовых структур (70,9 %) [11].

Выполненные исследования позволяют обосновать высокую значимость кофакторных показателей в динамике развития вибрационной болезни, что открывает возможности для развития новой теории патогенеза ВБ, переключив ее с клинико-синдромальной на эпигенетическую. Таким образом, проведенные исследования, с одной стороны, показали возможность успешного использования методов глубокого машинного обучения на базе рекуррентных искусственных нейронных сетей (ИНС) для прогноза степени выраженности ВБ, с другой – определили дальнейшее направление работ.

Разработаны региональные стандарты оказания медицинской помощи пациентам с профессиональной патологией, вызванной воздействием физических факторов. Внедрено более 20 медицинских технологий, получено более 30 патентов на изобретения.

В последнее время значительное внимание уделяется условиям труда медицинских работников и возникающих нарушений их здоровья, связанных с профессиональной деятельностью, в том числе с формированием профессиональной и производственно обусловленной патологии. Из особенностей труда медицинских работников следует выделить психоэмоциональные нагрузки, которые характерны для большинства врачей и медицинских сестер при выполнении профессиональных обязанностей и могут приводить к формированию эмоционального выгорания, особенно это проявилось в период пандемии COVID-19 [58].

Анализ результатов исследования синдрома эмоционального выгорания и факторов, его формирующих, показал, что у 37,5 % обследованных медицинских работников выявлен синдром психического напряжения, стержневым симптомом которого является сочетание высоких уровней как ситуативной, так и личностной тревожности. У 23,1 % обследованных выявлена промежуточная степень алекситимии, которая является одним из феноменов психической деятельности, влияющим на выражение эмоциональности, что косвенно может указывать на тенденцию к определенному дефициту общения, сужение диапазона эмоциональных реакций, а также на усложнение адекватного выражения эмоциональности. Анализ причин смертности и возникновения профессиональной заболеваемости позволил представить материалы в федеральные методические рекомендации «Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников».

С начала 1990-х гг. получило развитие новое направление – изучение острых и отдаленных последствий воздействия токсических веществ на работников химических производств и пожарных. Для медицины труда и профессиональной патологии особенно актуальна проблема токсических поражений нервной системы. Это обусловлено чрезвычайно широким использованием

в промышленности и бытовой сфере химических соединений, обладающих нейротропным эффектом.

В ВСИМЭИ накоплен опыт многолетнего наблюдения за участниками ликвидации пожара на Иркутском кабельном заводе в декабре 1992 г. и ликвидаторами других различных пожаров. В соответствии с действующей классификацией, работа пожарных относится к категории опасного труда. Во время тушения пожаров сотрудники государственной противопожарной службы подвергаются влиянию комплекса опасных и вредных факторов, включающих кроме токсического фактора нервно-эмоциональное перенапряжение, экстремальный температурно-влажностный режим, измененный химический состав вдыхаемого воздуха. В отличие от ряда других профессий у пожарных экстремальные условия труда, высокий уровень риска потерять здоровье возникает стихийно, опасные и вредные факторы при этом могут превышать нормативные уровни, и снизить их практически невозможно. При исследовании воздушной среды во время пожаров установлено, что при горении выделяется большое количество токсичных химических веществ.

В результате пожара высшей категории сложности на ОАО «Иркутск-кабель» образовались следующие вредные вещества: диоксид и оксид углерода, оксиды азота, хлористый водород, винилхлорид, фосген, формальдегид, фталевый ангидрид, фталаты, галогенсодержащие кислоты, альдегиды, карбонилы металлов, полихлорированные дибензофураны, дибензопарадиоксины, бифенилы и другие соединения. Динамическое наблюдение за пожарными, подвергшимися воздействию комплекса токсических веществ, позволило выявить однотипность неврологических расстройств, что дало возможность впервые в мировой практике установить профессиональный характер интоксикации у пожарных. В результате проведенных многолетних исследований систематизированы клинические проявления профессиональной нейроинтоксикации от воздействия комплекса токсических веществ (КТВ) как в остром, так и в отдаленном (постконтактном) периоде. Для профессиональной нейроинтоксикации у пожарных характерно медленно прогрессирующее течение, с формированием токсической энцефалопатии в отдаленном периоде, при которой наблюдается преобладание психопатологических изменений над неврологическими. Впервые в профпатологии приведена классификация интоксикации комплексом нейротропных токсических веществ у пожарных. Обоснована стадийность течения нейроинтоксикации. Изучен и обоснован патогенез токсических энцефалопатий при действии на организм нейротоксикантов, выявлен клинический синдромокомплекс, характерный для отдаленного периода нейроинтоксикаций от воздействия комплекса токсических веществ, что послужило обоснованием для включения в приказ № 90 Минздрава РФ (1996) двух новых форм профзаболеваний у пожарных – токсической энцефалопатии и полиневропатии – и внесения дополнений в «Перечень профессий, подлежащих периодическому медицинскому осмотру». В результате проведенных ис-

следований разработаны методы диагностики токсической энцефалопатии и синдрома вегетативной дистонии, позволяющие с точностью до 90 % диагностировать токсическое поражение головного мозга у пожарных и отличать его от дисциркуляторной энцефалопатии, схемы патогенетической терапии и шесть способов диагностики токсических поражений головного мозга, защищенные патентами [38, 66, 73].

При проведении биохимических и иммунологических исследований выявлены активация процессов перекисного окисления липидов при недостаточности антиоксидантной системы, развитие аутоиммунных реакций в отношении белков ткани мозга, ведущие к прогрессивности поражения центральной нервной системы в отдаленном периоде интоксикации у пожарных. Многолетнее наблюдение за пожарными позволило разработать и обосновать новую иммунно-воспалительную концепцию развития токсической энцефалопатии [5]. Впервые показано, что в формировании иммунной дисфункции и повреждении ткани мозга при воздействии комплекса токсических веществ важную роль играют аутоиммунные реакции с направленностью к антигенам нервной ткани, зависящие от стадии развития патологического процесса. Изменение синтеза аутоантител к специфическим белкам нервной ткани связано с ухудшением неврологического статуса. Регистрируемые на протяжении длительного времени высокие уровни АТ сопряжены со степенью выраженности поражений мозга и тревожно-депрессивных расстройств.

В рамках изучения комплексного воздействия токсических соединений на организм работающих установлено, что у бывших пожарных содержание в организме 1,2,3,4,6,7,8-гептахлордибензодиоксинов, одного из возможных индикаторов экспозиции продуктами горения, уменьшается в зависимости от времени, прошедшего с момента завершения работы по профессии. Это отмечено на фоне снижения содержания основных классов диоксинов, наиболее выраженном для полихлорированных дибензо-*p*-диоксинов. В целом результаты свидетельствуют о том, что для пожарных характерно ускоренное накопление полихлорированных дибензодиоксинов/фуранов в период активной работы и плавное снижение уровней после ее завершения. Из выше изложенного следует, что профессиональная экспозиция является более весомой, чем общепопуляционная [101]. Кроме того, реализовано использование метаболического теста с антипирином для выявления обусловленных воздействием диоксинов изменений окислительного метаболизма в печени пожарных. Для группы работающих пожарных получены результаты, указывающие на связь между содержанием в организме диоксиноподобных соединений с индукцией CYP1A2 (изоформы цитохрома P450), поскольку специфика экспозиции названными токсикантами определяет активацию Ah-рецептора зависимого сигнального пути [100]. Результаты оценки активности CYP1A2 и содержание в организме диоксинов (body burden) позволили установить влияние генотипов репрессора Ah-рецептора (AhRR (565C>G), rs2292596) на индуцибельность CYP1A2 у обследованных, которая была более выражена для носителей C-аллеля.

Наибольшие уровни экспрессии гена *AhRR* отмечены у носителей GG-генотипа, наименьшие – у носителей CC-генотипа [98]. Полученные результаты дополняют представления о механизмах регуляции AhR-зависимого сигнального пути и восприимчивости к воздействию диоксинов, обуславливающих последствия для здоровья экспонированного контингента.

С целью полного медицинского обеспечения пожарных и решения их социальных вопросов впервые в Российской Федерации сотрудниками ВСИМЭИ была инициирована областная целевая программа «Медико-социальные мероприятия по ликвидации последствий пожара на ОАО «Иркутсккабель» на 2000–2002 годы» [63]. Клиника института является единственным в России центром изучения токсической энцефалопатии у пожарных и рабочих, подвергшихся хроническому воздействию нейротоксикантов. Внедрение разработанных методов диагностики и лечения позволило предотвратить появление новых случаев развития профессиональных заболеваний у пожарных и достичь снижения затрат на лечение в размере 3 млн 400 тыс. руб. из расчета на 100 пациентов в год.

Сохраняется актуальность изучения последствий воздействия соединений ртути на организм человека, несмотря на повсеместные попытки сокращения применения токсиканта в технологическом процессе. Пример – проблема экологической безопасности вследствие промышленного загрязнения отходами ООО «Усольехимпром», где на площади 610 га, в 300 м от города, находились десятки тысяч тонн вредных веществ, в том числе металлическая ртуть. Суммарные потери ртути – более 1327 т. С 2020 г. институт участвует в реализации плана мероприятий по устранению загрязнения окружающей среды на территории ООО «Усольехимпром» (Распоряжение Правительства РФ от 27 ноября 2020 г. № 3136-р): определение ртути в биосубстратах, проведение предсменных и послесменных медицинских осмотров, предварительного и периодического медицинских осмотров ликвидаторов [40].

Особенно важным является изучение отдаленного постконтактного периода хронической ртутной интоксикации (ХРИ), в связи с противоречивостью данных о прогрессировании психоэмоциональных и клинических изменений, приводящих к дегенеративным явлениям в обменных процессах, в нервной и сердечно-сосудистой системе. Исследования сотрудников института свидетельствуют о прогрессировании в отдаленном периоде заболевания психопатологических проявлений и неврологической симптоматики, обуславливающих сложность реабилитации. В результате проведенных исследований впервые дана комплексная оценка функционального состояния центральных и периферических проводящих структур при воздействии паров металлической ртути. Установлены нарушения в стволовых, подкорковых и корковых проекциях центральных афферентных проводящих путей у стажированных работников и пациентов в отдаленном периоде ХРИ. Наибольшую информативность имеют показатели, характеризующие время деполяризации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга (латентный период компонентов

N20 и N30), что свидетельствует о формировании патологических изменений преимущественно на этом уровне центральной нервной системы. Выявлено, что демиелинизирующие процессы в аксонах нижних конечностей характерны для всех обследованных, контактировавших с ртутью на производстве. Определен однонаправленный характер изменений при воздействии ртути электрофизиологических показателей обследованных лиц, подвергавшихся воздействию паров ртути, и морфологических нарушений в головном мозге у белых крыс в эксперименте.

При ртутной интоксикации наблюдается этапность вовлечения в патологический процесс структур головного мозга. На первом этапе первичным звеном изменений на ЭЭГ становилось вовлечение подкорковых структур (поясная извилина, скорлупа, прозрачная перегородка). К тому же у «стажированных» рабочих чаще ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с ХРИ, выявлялись эквивалентные дипольные источники патологической активности в этой зоне. На втором этапе присоединялись изменения со стороны гиппокампа, лобных отделов полушарий и ствола головного мозга. Клинически установлено нарастание эпилептизации головного мозга, а также нарушение мыслительных процессов. Третий этап, или отдаленный период (ХРИ II и III стадий), характеризовался вовлечением в патологический процесс мозолистого тела. Нарушение функций лобного конца мозолистого тела ведет к эйфории, недостаточной критичности – ртутному эретизму, а каудального – к депрессии и ипохондрии. Наличие эквивалентных дипольных источников патологической активности головного мозга в зонах мозжечка, височных отделов коры, диэнцефальных структур характерно для всех этапов патологического процесса при ртутной интоксикации [37–39].

Этапность изменений при хронической ртутной интоксикации показана и для изменения нейрохимических показателей. Доказано, что общей закономерностью для всех стадий нейроинтоксикации ртутью является увеличение концентрации норадреналина и цилиарного нейротрофического фактора. Наличие ртутной нейроинтоксикации в начальном и отдаленном периодах характеризуется более высоким уровнем серотонина. Отличительными особенностями проявления нарушений у стажированных рабочих являются компенсаторное увеличение уровня норметанефрина и более низкий уровень BDNF и NT-3. Для начального периода хронической интоксикации характерно повышение содержания гистамина, BDNF и NT-3. Отдаленный период характеризуется устойчивым дисбалансом концентрации изучаемых нейромедиаторов и нейротрофических факторов, что создает возможность прогнозирования их концентрации на основании данных стажа, возраста и постконтактного периода [34]. При этом показано, что динамика взаимозависимостей в системе нейрохимических показателей при воздействии ртути имеет лабильный, неустойчивый характер, что определяет развитие нарушений в нервной системе. У лиц без признаков нарушений в нервной системе и у пациентов в отдаленном периоде ХРИ определяющее положение в системе нейромедиаторов за-

нимает норадреналин. Формирование нарушений сопровождается развитием разбалансировки нейрохимической системы с отсутствием главного определяющего фактора среди катехоламинов. Во всех обследуемых группах лиц, подвергшихся воздействию ртути, серотонин является зависимым нейромедиатором. Среди нейротрофических факторов определяющая роль принадлежит CNTF, а наибольшей зависимостью от других обладает NT-3 [32, 33].

В результате многолетних исследований сотрудниками института предложены основные патогенетические структурные звенья нарушений состояния центральных и периферических проводящих структур при воздействии металлической ртути [38, 39, 41, 74–76].

Впервые разработана классификация поражения органа зрения при ХРИ, определены критерии, характеризующие легкую, среднюю и тяжелую степени повреждения зрительной системы (офтальмомеркуриализм). Применение научно обоснованных диагностических критериев позволит выявлять ранние формы функционального и органического расстройства зрительной системы при ХРИ [72].

Проблема производственно-обусловленных заболеваний, которые сопровождают профессиональную патологию или формируются в условиях трудовой деятельности, остается весьма актуальной в плане как доказательной, так и персонализированной медицины. Выполненные в этом направлении исследования позволили доказать наличие причинно-следственных связей между изменениями уровня нейромедиаторов, нейротрофических факторов и прогрессированием патологического процесса в нервно-психической сфере от начальных проявлений до профессиональных заболеваний; доказана этапность вовлечения в патологический процесс нарушений белкового, липидного, нейрохимического обмена с обоснованием их патогенетической значимости.

Установлено, что вне зависимости от вида токсического агента последовательность нарушений холестеринового обмена проатерогенного характера у работающих имеет общую закономерность: на первоначальном этапе происходит снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности и повышение индекса атерогенности; при увеличении стажа работы содержание общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности возрастает, что может служить доказательством производственной обусловленности проатерогенных нарушений у работающих в контакте с нейротоксикантами [27, 29, 31]. Подтверждена роль производственных факторов (стаж, экспозиционная нагрузка) в дисрегуляции выработки эндотелина-1 и в проатерогенных нарушениях на донозологическом этапе и при начальных проявлениях интоксикации ртутью [56]. Определена этапность изменений показателей эндотелиальной дисфункции при хронической интоксикации ртутью, характеризующаяся в донозологический период дисбалансом маркеров регуляции сосудистого тонуса (снижение синтеза оксида азота, увеличение продукции ангиотензина II, эндотелина-1, гистамина), молекул межклеточной адгезии sICAM-1 и проатерогенными нарушениями; в начальной стадии ин-

токсикации ртутью – активацией продукции молекул сосудистой адгезии sVCAM-1 и эндотелина-1 при параллельном снижении экспрессии sICAM-1; в отдаленный период хронической ртутной интоксикации – изменением концентрации серотонина с пониженных значений на повышенные [57].

В дальнейшем была показана однонаправленность ответных реакций организма работающих на действие неблагоприятных производственных факторов не только физической (шум, общая и локальная вибрация, электромагнитные поля промышленной частоты), но и химической природы (нейротропные вещества – ртуть, органические хлорсодержащие соединения). Общей закономерностью нарушения цитокинового баланса у здоровых работающих, вне зависимости от воздействующего фактора, является провоспалительная направленность реакций различной интенсивности. В процессе развития профессиональной патологии изменяются динамика и взаимосвязь про- и противовоспалительных цитокинов. Один из ранних и чувствительных показателей, характеризующих формирование резистентности организма, – повышение концентрации IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Снижение цитокинов с нарастанием тяжести патологического процесса свидетельствуют о дисрегуляции в системе иммунитета. Впервые показано, что в формировании иммунной дисфункции и повреждении ткани мозга при воздействии нейротоксикантов важную роль играют аутоиммунные реакции с направленностью к антигенам нервной ткани, зависящие от стадии развития патологического процесса. Установлены особенности формирования аутоиммунного ответа у рабочих, экспонированных ртутью, хлорированными углеводородами, принципиально отличающиеся как по интенсивности, так и по спектру регуляторных белков нервной ткани, на которые вырабатываются антитела. Изменение синтеза аутоантител к специфическим белкам нервной ткани связано с ухудшением неврологического статуса, констатирован факт выявленной взаимосвязи между концентрацией винилхлорида в крови работающих и изменением иммунологических показателей. Разработан способ выявления ранних признаков хронического воздействия винилхлорида. Регистрируемые на протяжении длительного времени высокие уровни АТ сопряжены со степенью выраженности поражений мозга и тревожно-депрессивных расстройств [26].

Многолетние динамические наблюдения за пациентами с профессиональной патологией нервной системы, обусловленной воздействием химических (интоксикация парами металлической ртути, хлорированные углеводороды) и физических (вибрационная болезнь, нейросенсорная тугоухость) факторов, позволили выявить общие закономерности и особенности иммунопатогенеза. Сопоставление и анализ иммунохимических показателей (цитокинов, АТ к нейрональным белкам, фенотипического спектра лимфоцитов), а также сопряженность их с клинко-нейрофизиологическими параметрами позволили установить, что активированные аутоиммунные Т-лимфоциты, циркулирующие в периферической крови при нарушении гематоэнцефалического барьера, поступают в ЦНС и могут быть реактивированы антигенпредставляющими

клетками. В результате реактивации клетки продуцируют цитокины и хемокины, способствующие активации других клеток иммунной (CD8+, CD16+, В-лимфоциты) и нервной (клетки глии, астроциты) систем. Развившаяся иммуновоспалительная реакция (имеющая кроме общих закономерностей отличительные особенности) способствует повреждению задействованных специализированных структур нервной ткани и является причиной возникновения неврологических синдромов [92, 93].

Показана роль генетических факторов в развитии производственно-обусловленных нарушений. Установлено, что в случае хронического воздействия ртути лица-носители генотипа полиморфизма Met235Thr гена ангиотензиногена AGT находятся в группе риска ранних изменений уровня ангиотензина II, а наличие неблагоприятного генотипа полиморфизма Lys198Asn гена эндотелина 1 EDN1 является фактором риска повышения содержания ЭТ-1 [56]. Воздействие винилхлорида в производственных условиях увеличивает риск развития артериальной гипертензии у лиц-носителей генотипа C/C полиморфного варианта Leu28Pro гена аполипопротеина E APO E, генотипа T/T полиморфного варианта C786T гена синтазы оксида азота eNOS3 и генотипа T/C полиморфного варианта Met235Thr гена ангиотензиногена AGT [30].

В ходе генетических исследований работников производства каустика, подвергшихся хроническому воздействию паров металлической ртути, были, в частности, изучены ассоциации полиморфных локусов генов *HSPA1* с формированием хронической ртутной интоксикации. Установлено, что носительство CC-*HSPA1A* (+190G/C) и GG-*HSPA1B* (+1267A/G) генотипов и их комбинации имеют высокий прогностический риск развития хронической ртутной интоксикации. Исследование гаплотипов подтвердило наличие синергического эффекта между локусами *HSPA1B* (+1267A/G) и *HSPA1A* (+190G/C), что косвенно доказывает генетическое взаимодействие и дополняет результаты анализа для генетических моделей [99]. Отметим, что лица с генотипом GG-*HSPA1B* (+1267A/G) имели больший биологический возраст относительно такового у носителей других генотипов среди пациентов с диагнозом ХРИ [83]. В целом это обуславливает целесообразность проведения исследований генетического статуса работников для выявления гиперчувствительных индивидов, которым может быть причинен вред в случае воздействия даже относительно невысоких уровней воздействия токсиканта [82].

### Медико-экологические исследования

Изучение влияния факторов окружающей среды на здоровье населения Сибири и в частности Иркутской области всегда было приоритетным в деятельности института. Многочисленные исследования позволили не только дать развернутую характеристику неблагоприятных факторов окружающей среды, но и оценить их влияние на здоровье взрослого и детского населения, что позволило сформулировать и обосновать определение экологически обусловленных изменений здоровья. Впервые предложена классификация эколо-

гически обусловленных заболеваний (экогений), в которой в качестве базового признака использована дозная нагрузка на индивидуум и популяцию. Данная классификация позволяет разработать подходы к предупреждению заболеваний, реабилитации пациентов, мониторингу состояния здоровья на индивидуальном и популяционном уровнях, выявить управляемые факторы риска экологически обусловленных заболеваний [60].

В настоящее время на фоне роста процессов индустриализации и глобализации все более выраженными становятся антропогенные изменения не только климата, но и качества среды обитания. Следует отметить, что наблюдающиеся нарушения популяционного и индивидуального здоровья в большинстве случаев являются следствием синергетического влияния множества факторов и условий. Для минимизации негативного влияния управляемых факторов на санитарно-эпидемиологическое благополучие населения целесообразно выявлять зоны наибольшего риска, особенно на территориях крупных субъектов РФ. Иркутская область по площади занимает 5-е место в Российской Федерации, после Республики Саха (Якутия), Красноярского, Хабаровского краев и Тюменской области.

Анализ природно-климатических условий (температурный режим, инверсии, штили, орографические особенности) позволил оценить территорию Иркутской области как неблагоприятную для рассеивания выбросов с низкой самоочищающей способностью при техногенном воздействии. Концентрация нескольких гигантских комплексов на территории Прибайкалья, значительное количество предприятий местного значения и трансрегиональный перенос примесей от индустриальных районов Красноярского края и Кемеровской области создают постоянную опасность контаминации воздушного бассейна региона на высоких уровнях. Семь городов региона относятся к числу населенных пунктов страны с высоким загрязнением атмосферного воздуха: Ангарск, Братск, Усолье-Сибирское, Шелехов, Зима, Иркутск, Черемхово. Общее количество выбросов, поступающих в атмосферу, составляет в среднем за 1992–2020 гг. 840 тыс. т, в том числе от стационарных и передвижных источников г. Ангарска – 27 % от общего количества, г. Братска – 15 %, г. Иркутска – 11,1 %, Усолье-Сибирского – 7 %. Наибольший вклад в выбросы от стационарных источников вносят предприятия теплоэнергетики (46 %), химической и нефтехимической промышленности (16 %), цветной металлургии (14 %) и целлюлозно-бумажной промышленности (7 %). Общий объем выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух включает и выбросы загрязняющих веществ от передвижных источников (30 %), доля которых в суммарных выбросах растет с каждым годом. Для большинства городов области характерно значительное превышение вклада стационарных источников над передвижными.

В атмосферном воздухе селитебной зоны населенных пунктов Иркутской области на 38 постах Роскомгидромета в 18 населенных пунктах регистрируется в общей сложности 29 ингредиентов, в том числе 8 тяжелых металлов.

Для получения объективной характеристики были рассчитаны интегральные показатели загрязнения воздушного бассейна «Р», учитывающие токсичность веществ, кратность превышения предельно допустимых концентраций, способность к потенцированию действия при совместном присутствии. Проведено ранжирование территорий по степени суммарного загрязнения воздушного бассейна.

Наибольший вклад в уровень контаминации воздушного бассейна вносят вещества I и II классов опасности, обладающие канцерогенным, общетоксическим, раздражающим, мутагенным действием, эффектом кумуляции в организме. На территории Иркутской области наиболее высокому риску развития неблагоприятных эффектов подвержена респираторная система жителей городов: Шелехов, где индекс опасности для органов дыхания  $HI = 10,5$ , Братск ( $HI = 9,7$ ), Ангарск ( $HI = 8,1$ ), Саянск ( $HI = 1,3$ ), Иркутск, Свирск, Усть-Илимск. У населения этих городов высокому риску подвержена также иммунная система (значения  $HI$  находятся в интервале  $0,8-8,6$ ), что может снижать защитные силы организма и способствует развитию инфекционных заболеваний [51].

Для выявления роли экологических факторов в формировании здоровья населения Иркутской области отдельные территории были объединены в таксоны, различающиеся между собой видами хозяйственной деятельности, концентрацией производства, социально-экономической инфраструктурой, природно-климатическими условиями и географическим расположением внутри территории области. В результате кластеризации выделены четыре таксона: I – промышленный включает 7 административных территорий (общее население которых на 1 января 2022 г. составляло 1563,4 тыс. чел., или 66,3 % от общей численности населения области); II – промышленно-аграрный также состоит из 7 административных территорий (319,8 тыс. чел. – 13,6 %); III – территории с преимущественно аграрным производством, 11 районов (317,7 тыс. чел. – 13,4 %); IV – северные территории области, обладающие огромными природными ресурсами, в том числе углеводородного сырья, активно осваиваемыми в начале XXI в., 8 районов (156,3 тыс. чел. – 6,6 %).

В соответствии с этой кластеризацией проведен сравнительный анализ показателей популяционного здоровья, с учетом оценки связей факторов с впервые выявленной заболеваемостью различных групп населения. Установлено, что по частоте первичной заболеваемости различия между аграрным (III) и промышленным (I) таксонами для детского населения составляли 44,9 %, подросткового – 14,2, взрослого – 28,4 %; между аграрным (III) и агропромышленным (II) – 20,3, 13,9, 19,3 % соответственно. Считается, что частота выявления заболеваний наряду с другими факторами зависит от доступности медицинской помощи. Безусловно, в Иркутске и промышленных центрах обеспеченность врачами, больничными койками, мощность амбулаторно-поликлинической службы выше, чем в других кластерах, однако следует отметить, что на территории Иркутской области обеспеченность врачами, больнич-

ными койками в таксонах III и IV не отличается. Поэтому более высокий уровень заболеваемости в северном таксоне можно связать и с влиянием климатических факторов.

Наиболее неблагоприятные показатели общественного здоровья отмечены на территории промышленных центров – Ангарска, Иркутска, Усолья-Сибирского, Саянска, Братска, где постоянно наблюдались максимальные уровни общей и первичной заболеваемости, смертности. В указанных городах отмечалась убыль населения, связанная как со знаменитым «русским крестом» конца прошлого века, так и с миграцией в западные регионы страны.

Кроме того, очень сложная ситуация сложилась в северных районах Иркутской области (IV таксон), где отмечались неблагоприятные медико-демографические процессы. Снижение рождаемости, рост общей смертности обусловили сокращение естественного прироста населения, сменившегося с 1995 г. устойчивой убылью населения.

В условиях синергетического влияния значительно искаженных антропогенным воздействием факторов внешней среды важно выявить вклад отдельных факторов в формирование здоровья населения и оценить возможность управления данными информационными потоками. Негативное воздействие загрязнителей, поступающих в атмосферный воздух из промышленных источников, на здоровье человека показано в ряде исследований. Увеличивается заболеваемость, в первую очередь, детского населения, проживающего в зоне влияния лесохимических предприятий [13, 14, 91], производства алюминия [12, 23]. Но особенно возрастает риск для здоровья жителей городов, в которых расположены несколько крупных предприятий и автотранспортных магистралей [24, 96, 102].

На примере промышленных городов Иркутской области рассмотрена зависимость показателей первичной заболеваемости (на 1000 чел. населения) с обращением за медицинской помощью (Z) и факторов риска здоровью: суммарный уровень загрязнения атмосферного воздуха (P), рассчитанный с учетом класса опасности и кратности превышения предельно допустимых концентраций; показатель, обобщенно отражающий уровень медицинской помощи (W); уровень социально-бытового состояния города (C); климатические факторы – средняя температура воздуха в году (T) и средняя скорость ветра (V). Кроме того, использовался показатель Q, условно названный «суммарным эффектом не рассматриваемых причинных факторов» (материальное состояние, питание, образ жизни, наследственность и др.) [1].

Выяснено, что вклад факторов внешней среды в формирование вариаций заболеваемости достаточно сильно различается в зависимости от условий, сложившихся на конкретных территориях. В промышленно развитых центрах с низким потенциалом самоочищения окружающей среды вклад загрязнения атмосферного воздуха может достигать 35–38 %, в малоурбанизированных населенных пунктах Сибири, возрастает доля влияния качества и доступности медицинской помощи (от средних по региону 11 до 15–18 %). При более высо-

ком уровне экономического развития территорий возрастает роль техногенных факторов [19].

Адекватность математических моделей зависимости заболеваемости от средовых факторов для отдельных территорий таксонов I и II сравнивалась с помощью информационного критерия Акаике (AIC). Наилучшими являются модели для городов Братск (AIC = 7,9) и Шелехов (AIC = 5,4). Наименее полно отражают зависимость процессов формирования заболеваемости от изучаемых факторов уравнения для городов Зима (AIC = 3,9) и Байкальск (AIC = 3,8), территории которых вошли в агропромышленный таксон. Значения критериев адекватности показывают, что построенная регрессионная модель обладает сравнительно высокими характеристиками качества и вполне пригодна для решения прогностических задач. Выявлены приоритетные факторы, влияющие на заболеваемость детей: скорость ветра и температурный режим, загрязнение атмосферы и качество медицинского обслуживания. В связи с указанным дальнейшие исследования выполнены на примере г. Братска.

Техногенное воздействие на селитебную зону города и население оценивалось как высокое и очень высокое более 30 лет. Для сокращения загрязнения окружающей природной среды в конце XX в. была разработана и принята федеральная целевая программа «Неотложные меры по улучшению состояния окружающей среды, санитарно-эпидемиологической обстановки и здоровья населения г. Братска Иркутской области» («Экология Братска», 1994–2001 гг.), с 2018 г. город входит в число участников национальной программы «Экология» подпрограммы «Чистый воздух».

В динамике суммарных валовых выбросов в атмосферный воздух Братска отмечено два периода: до 2004 г. наблюдалось снижение выбросов в 2,2 раза по сравнению с 1984 г., а в последующие годы – рост в 1,5 раза и стабилизация показателя [18]. В период реализации федерального проекта «Чистый воздух» отмечено снижение загрязнения приземного слоя атмосферы по некоторым ингредиентам. Так содержание 3,4-бенз(а)пирена составило 5,8 ПДК, что в 3 раза ниже, чем в 2015–2018 гг. ( $p = 0,000$ ) и в 1,7 – по сравнению с 1984–1989 гг., рассматриваемыми как начальный период наблюдения ( $p = 0,003$ ). Концентрации сероуглерода сократились в 2,5 ( $p = 0,000$ ) и 6,7 раза ( $p = 0,000$ ) соответственно. Следует отметить, что содержание взвешенных веществ в атмосферном воздухе в 2019–2021 гг. осталось на уровне 2015–2018 гг. (1,4–1,3 ПДК,  $p = 0,633$ ), что выше, чем в 1984–1989 гг., в 2 раза ( $p = 0,001$ ).

Доказано, что население Братска подвергается высокой комплексной нагрузке [2]. Индивидуальный канцерогенный риск, связанный с загрязнением атмосферного воздуха, в 1995–2003 гг. колебался от  $5,7 \cdot 10^{-5}$  до  $2,16 \cdot 10^{-4}$ , в 2015–2018 гг. в связи с повышением концентраций 3,4-бенз(а)пирена показатель увеличился до  $2,0 \cdot 10^{-4}$ .

Численные эксперименты на основе математической модели показали, что вклад в формирование заболеваемости населения г. Братска вносили социальные условия (48,6 %), загрязнение воздушного бассейна селитебной зо-

ны (38,0 %) и качество медицинского обслуживания (8,4 %). Анализ вклада предикторов в заболеваемость отдельных групп населения в течение 15 лет свидетельствовал о перераспределении структуры вклада ( $\chi^2 = 4,2$ ;  $p < 0,05$ ). Во всех группах увеличилась значимость социального фактора (на 28,9 % у детей, 11,5 % у подростков и 14,2 % у взрослых). Выявленные ключевые факторы внешней среды позволили разработать пути минимизации потерь здоровья популяции и определить оптимальные уровни предикторов для достижения целевых показателей заболеваемости.

В результате последних многолетних исследований института установлено, что на фоне снизившегося загрязнения среды обитания происходит увеличение заболеваемости различных групп населения, что может быть связано не только с ростом диагностических возможностей, но и с состоянием защитных сил организма. Начало техногенного прессинга на жителей Восточной Сибири приходится на середину прошлого века в связи с пуском индустриальных гигантов в городах Шелехов, Ангарск, Братск. Отмечено, что динамика общей заболеваемости детского населения, экспонированного химическими веществами с различными физико-химическими и токсикологическими свойствами, имела разный характер. Для первого поколения детей, родившихся в 1960–1970 гг., как в Ангарске, где ведущими являются примеси рефлекторного действия, так и в Шелехове, где население подвергается рефлекторно-резорбтивному действию поллютантов, относительный риск заболеваемости был выше, чем в условно чистых населенных пунктах. Через 20 лет риск для здоровья детей второго поколения в Ангарске был несколько ниже, чем в Шелехове, а для третьего поколения ангарчан риск заболеваемости остался на прежнем уровне, при этом в г. Шелехов он статистически значимо отличается. Таким образом, анализ эпидемиологического риска свидетельствовал о накоплении негативного эффекта в поколениях, подвергающихся длительной химической экспозиции. Изучение состояния иммунореактивности беременных женщин и их новорожденных детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия, позволили обосновать причинно-следственные связи развития нарушений иммунопатологического процесса в физиологической системе «мать–плацента–плод–новорожденный» [7].

Выявленные изменения у детей промышленных центров следует расценивать как результат токсического импринтинга на сильное химическое загрязнение атмосферного воздуха в 1950–1980-е гг., действовавшего на предыдущие поколения, который проявляется развитием структурного следа долговременной адаптации у рожденных в 1990-е гг. В результате комплексного медицинского осмотра подростков установлено, что к группе здоровья 1 относятся  $2,5 \pm 1,2$  % подростков промышленного города,  $20,0 \pm 5,9$  % подростков пригородного поселка и  $10,3 \pm 4,9$  % подростков села. Среди нарушений здоровья у обследованных подростков преобладали признаки вегетативной дисфункции, сколиоз, вальгусные стопы, плоскостопие и миопия. У подростков, подверженных воздействию токсикантов, мишенями которых являются

органы дыхания, выявлен высокий риск патологии ЛОР-органов – хронического тонзиллита, хронического ринита и хронического фарингита. Доказано, что вклад загрязнения воздушной среды помещений формальдегидом, диоксидами азота и серы достигает 93 % в формировании персонифицированных ингаляционных химических рисков при многомаршрутном воздействии для жителей промышленных центров [50].

Сложной проблемой является обоснование критериально значимых уровней для оценки риска, решить такую задачу при выявлении индуцированных экогений возможно только на персонифицированных данных. Показано, что двукратное превышение референтных величин индекса опасности ( $HI = 2$ ) является критерием вредного воздействия при хронической ингаляционной экспозиции иммуотропными соединениями для организма подростков. При изучении ответных адаптивных реакций организма на иммуотропное хроническое воздействие выявлена этапность изменения показателей иммунитета. Так, увеличение ингаляционной нагрузки до критериального уровня ( $HI$  в пределах от 2 до 3) приводит к напряжению лимфоцитарного звена иммунитета, активации продукции специфических аутоантител к  $\beta 2$ -гликопротеину I и к Fc фрагменту IgG на фоне снижения уровней интерферонов и иммуноглобулина A.

Ингаляционное химическое воздействие является доминирующим фактором при сочетанном влиянии на иммунную систему подростков, проживающих в условиях загрязнения воздушной среды, носительства хронической инфекции и наличия однонуклеотидных замен в полиморфных локусах цитокинов. Модифицирующее влияние полиморфных вариантов -592C/A, -819C/T гена IL-10, 330T/G гена IL-2 и носительства стафилококка на показатели иммунитета увеличивается с ростом загрязнения воздушной среды химическими соединениями, тропными к иммунной системе.

Исследования ВСИМЭИ свидетельствуют о том, что в течение нескольких десятилетий тенденции ухудшения здоровья детей и подростков приняли устойчивый характер и во многом связаны с процессом обучения в школе. Изучение обусловленных учебной нагрузкой заболеваний является одним из активно развивающихся в настоящее время направлений. У подростков промышленного города, где в составе поллютантов нет примесей, действие которых направлено на костную систему, риск сколиоза, вальгусных стоп и плоскостопия ассоциирован, как правило, с низкой физической активностью. У современных подростков риск миопии связан со зрительным напряжением в результате продолжительной работы с видеотерминалами, в том числе смартфонами, планшетами. Комплекс факторов, характерный для городских подростков, приводит к формированию дисфункции вегетативной нервной системы.

Выявленные особенности формирования здоровья подростков позволяют скорректировать профилактическую работу с учащейся молодежью, направленную на сохранение и укрепление здоровья подрастающего поколения.

Установлено, что ведущими критериями оценки напряженности учебного труда школьников являются интеллектуальные, сенсорные, эмоциональные нагрузки, монотонность нагрузок, режим учебной деятельности. У обучающихся по программам с профильным изучением предметов наиболее чувствительным индикатором, определяющим класс напряженности учебного труда, является интеллектуальная нагрузка [81]. Комплексные исследования позволили обосновать иерархию приоритетных факторов окружающей и школьной среды, образа жизни, влияющих на состояние здоровья подростков: суммарное загрязнение атмосферного воздуха; напряженность учебного труда; избыточная зрительная нагрузка, связанная с работой на видеотерминалах; недостаточная физическая активность [15, 16, 62].

Таким образом, взаимодействие, обусловленность и гармония факторов окружающей природы и человека обеспечивают гомеостаз, стабилизацию адаптивных регуляторных систем и сохранение индивидуального и популяционного здоровья. Дисфункция любого из указанных элементов ведет к дисбалансу во всей живой системе. Если рассматривать болезнь с позиций теории информации, то любой патологический процесс можно считать следствием нескольких типов ее нарушения – ввода, трансляции, кумуляции, считывания, обработки информации и реализации информации. Применительно к биологическим объектам любого иерархического уровня (от молекулярного до популяционного), под информацией следует понимать сигнал или комплекс сигналов о состоянии или изменении состояния организма или его отдельных органов и систем.

Для выявления экологически обусловленных нарушений здоровья необходимо, во-первых, оценить количественные искажения информационных потоков окружающей среды, во-вторых, выявить качественные и количественные изменения показателей в основных функциональных системах организма, приводящие к нарушению здоровья (патофизиологические признаки болезни на индивидуальном уровне и показатели нарушения общественного здоровья на популяционном и групповом уровнях).

Популяционные иммунологические обследования условно здорового населения пяти промышленных городов Восточной Сибири (Ангарск, Братск, Усолье-Сибирское, Шелехов, Саянск) позволили разработать и обосновать «фоновые» показатели иммунного статуса практически здорового взрослого и детского населения и подтвердить, что система иммунитета одной из первых реагирует на различные неблагоприятные факторы внешней среды и является важнейшей составляющей в комплексе компенсаторно-приспособительных механизмов, обуславливающих адаптацию организма в целом. Форма и выраженность изменений в различных звеньях иммунной системы характерны не только для региона в целом, но и для отдельных промышленных городов и обусловлены интенсивностью и спецификой воздействующих неблагоприятных факторов, которые предопределяют развитие определенной иммунообусловленной патологии.

Результаты исследований влияния антропогенного загрязнения окружающей среды на здоровье населения на территории Прибайкалья использованы при разработке и внедрении в практику документов, нормирующих воздействие на экологическую систему оз. Байкал, Экологического атласа Иркутской области, санитарных норм проектирования промышленных предприятий, материалов для государственной экологической экспертизы состояния окружающей среды и здоровья населения г. Братска, на основании которой городу был присвоен статус зоны экологического неблагополучия. Результаты исследования ртутного загрязнения окружающей среды и его влияния на здоровье населения были учтены при вынесении постановления администрации Иркутской области, предусматривающего закрытие цеха по производству каустической соды методом ртутного электролиза, а также принятии решения комитета по экологии Государственной Думы Федерального собрания о ликвидации последствий ртутного загрязнения. Результаты исследований института стали основой для управленческих решений по запрещению производства и использования тетраэтилсвинца (ТЭС) в РФ, применения ртути в золотоизвлекающей и химической промышленности. Как следствие, на территории Сибири и России не регистрируются острые отравления ТЭС, токсическая энцефалопатия при хроническом воздействии ТЭС, острые отравления ртутью.

Опыт в решении сложных задач был приобретен в 1988 г. в период сложившейся неблагоприятной экологической ситуации в г. Ангарске во время вспышки «бронхоспастического синдрома» среди населения. Результаты исследований, выполненные в лаборатории иммунологии института, легли в основу заключений правительственной комиссии и комиссии Минздрава РСФСР «О причинах нарушения здоровья населения г. Ангарска в период неблагоприятной экологической ситуации».

### **Исследования проблем общественного здоровья и демографического развития в регионах Сибири и Дальнего Востока**

По данному научному направлению сотрудниками ВСИМЭИ проведены исследования как в рамках тем основного плана, так и в рамках инициативных научно-исследовательских проектов, осуществлявшихся при поддержке Российского гуманитарного научного фонда (РГНФ) и Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ).

Изучены количественно-структурные особенности и динамика важнейших медико-демографических характеристик в Иркутской области (смертность, патология беременных, рожениц, новорожденных, физическое развитие, заболеваемость и инвалидность детей и подростков). Установлено, что с 1987 по 2004 г. стандартизованный показатель общей смертности вырос в 1,5 раза, в трудоспособном возрасте – в 2,1 раза, показатель смертности подростков и юношей (15–19 лет) вырос в 2,0–2,4 раза. С 1991 по 2004 г. показатель общей заболеваемости беременных увеличился в 3,6 раза, показатель аномалий частоты родовой деятельности – в 1,7 раза, показатель общей забо-

леваемости новорожденных – в 2,9 раза [42]. С 1991 по 2005 г. в области показатель общей заболеваемости (по обращаемости) детского населения (0–14 лет) вырос в 1,9 раза, подросткового населения (15–17 лет) – в 2,4 раза. За период с 1996 по 2005 г. инвалидность детей в области увеличилась среди мальчиков на 28,8 %, среди девочек – на 41,0 %. Полученные данные указывают на крайне неблагоприятные состояние и динамику показателей общественного здоровья в Иркутской области в 1990-х – начале 2000-х гг.

Выдвинута концепция о формировании в социально-экономических условиях переходного периода (1990-е гг.) специфического типа популяционного здоровья, отличного от существовавшего в предшествующие десятилетия квазисовременного типа здоровья и характеризующегося существенным возрастанием доли экзогенных факторов в структуре причин смертности, беспрецедентным падением рождаемости, начавшимся процессом депопуляции. Данная концепция была включена в перечень основных результатов НИР, полученных в учреждениях Сибирского отделения РАМН в 1995–2000 гг.

Проведен, с критических позиций, анализ используемых в мировой научно-исследовательской практике и деятельности международных организаций (ООН, Всемирный банк, Всемирная организация здравоохранения и др.) интегральных измерителей, индикаторов уровня социального развития общества. Выявлены существенные недостатки и ограниченность такого экономического индикатора, как размер валового внутреннего продукта в расчете на душу населения (среднедушевой ВВП) при сравнительной оценке социально-экономической ситуации в регионах, сильно различающихся по природно-географическим условиям.

Установлено, что широко используемый международными организациями синтетический показатель – индекс развития человеческого потенциала (ИРЧП) – имеет существенные недостатки, проистекающие из его частных составляющих. Такая составляющая ИРЧП, как среднедушевой ВВП, характеризует (в очень усредненном виде) исключительно материальный аспект качества жизни. Из числа объективных индикаторов качества жизни ИРЧП не учитывает природные индикаторы, которые в условиях России (тем более Сибири) имеют большое значение. Но главным недостатком ИРЧП, по нашему мнению, является то, что он совершенно не учитывает субъективные индикаторы качества жизни общества, в том числе когнитивную компоненту – социально-психологическое восприятие жизни и удовлетворенность ею, а также аффективную компоненту – баланс психоэмоциональных аффектов (позитивных и негативных), определяющий уровень психоэмоционального благополучия/неблагополучия [46].

Дана всесторонняя оценка характера и тенденций социально-экологических и медико-демографических процессов в Сибири в постсоветский период.

За 1993–2007 гг. население Сибирского федерального округа сократилось на 1,523 млн чел., в том числе за счет превышения числа умерших над числом родившихся – на 975 тыс. чел. (64 %), в результате миграционного оттока на-

селения – на 548 тыс. чел. (36 %). Иркутская область в течение 15 лет (1993–2007) за счет естественной и механической убыли потеряла 270 235 чел. Если в 1991 г. в границах современного Сибирского федерального округа проживало порядка 22 млн чел., то в 2009 г. – чуть более 19 млн, а к концу 2025 г., по прогнозам, численность населения СФО снизится до 17,6 млн чел. Вышеуказанные явления обусловлены, главным образом, резким увеличением смертности населения трудоспособного возраста, особенно мужчин.

Исследованы особенности формирования, динамика медико-демографических характеристик модельных человеческих популяций – региональной (население Иркутской области) и городской (население г. Ангарска). Охарактеризованы важнейшие морфологические (структурные) и процессуальные (функциональные) медико-демографические характеристики – функции (потенциалы) воспроизводства, жизнеспособности и трудоспособности населения.

На основе данных медико-демографического мониторинга в Ангарске разработана схема формирования математической модели процесса, отражающей разные дополняющие друг друга гипотезы объяснения явления сверхсмертности в России. Изложены принципы соотношения мульти- и полимоделирования при географических, медико-демографических исследованиях. Количественный анализ таблиц изменения смертности мужского населения по возрасту и времени с использованием модели показывает ведущую роль социальной среды в увеличении этого показателя, что указывает на неблагоприятную тенденцию усиления биологического старения населения не только с возрастом, но и в динамике исторического времени. На материале медико-демографического мониторинга проверена работоспособность гипотез сверхсмертности в России с использованием интерпретации данных на основе математического моделирования. Гипотезы, трансформированные в модель, хорошо объясняют наблюдаемые явления. Наглядно прослеживаются три типа влияния: 1) факторный, вызывающий стрессовую реакцию; 2) социопсихологический, изменяющий динамический стереотип высшей нервной деятельности; 3) глубинный цивилизационный, трансформирующий культурально-этнический генокод. Эти влияния аддитивно входят в модель адаптивного регулирования интенсивности смертности населения. Модель отражает основные аспекты приспособительной реакции городской популяции в ответ на возмущение факторов окружающей среды и пороговых параметров состояния популяции. Стресс и изменение традиционных условий существования не мобилизуют в популяции адаптационные процессы, а напротив, снижают ее сопротивляемость, вызывая развитие разнообразных патологических изменений, ускоряют старение, увеличивают смертность в результате ишемической болезни сердца, нарушения мозгового кровообращения, язвенной болезни и т. д. В итоге медико-демографическое поведение населения оказывается крайне неустойчивым и разрушительным [97].

Исследованы и оценены количественные и качественные характеристики, тенденции формирования и потерь репродуктивного потенциала населения.

Наблюдаемые в 1990-х – первой половине 2000-х гг. показатели рождаемости в Иркутской области были значительно меньше, чем требуется для замещения поколений: в среднем на одну женщину приходилось 1,3–1,5 рождений, воспроизводство имело резко суженный характер (нетто-коэффициент воспроизводства равен 0,61–0,69). Выявлен интенсивный эпидемический рост практически всех видов заболеваний, оказывающих наиболее негативное влияние на становление и реализацию репродуктивной функции [42, 43, 46, 97].

Таким образом, материалы проведенных в 1990–2000-е гг. исследований позволили всесторонне охарактеризовать в эпидемиологическом аспекте количественно-структурные и динамические особенности медико-демографической и социально-экологической ситуации в Сибири и Иркутской области. Эта ситуация расценена как кризис в общественном здоровье и воспроизводстве населения, проявляющийся в выраженном ухудшении количественных и качественных показателей жизненного, трудового и репродуктивного потенциалов.

Проведен эпидемиологический анализ социально-демографических и семейно-демографических процессов на региональном (Иркутская область) и макрорегиональном (Сибирский федеральный округ) уровнях. В частности, дана развернутая характеристика показателей смертности подростков и молодежи возрастной группы 15–19 лет в Сибири и важнейших факторов, влиявших на изменение этих показателей в 1991–2009 гг. (на примере Иркутской области). Показано, что основными детерминантами увеличения уровня смертности подростков и молодежи данной возрастной группы 15–19 лет стали негативные изменения в социокультурной среде, приведшие к потере жизненных ориентиров в условиях ценностно-мотивационного хаоса, десоциализации. Все это обусловило увеличение распространенности аномалий личности и, соответственно, случаев девиантного и здоровьеразрушительного поведения (потребление наркотиков, хулиганство, преступления, суициды и др.) [45].

Охарактеризованы семейно-демографические процессы в Иркутской области. Выявлены тенденция к увеличению (с начала 2000-х гг.) числа заключенных браков и большое количество разводов (в 2007–2011 гг. на 1000 браков приходилось в среднем 554 развода). В области ежегодно регистрируется около 40 % детей, рожденных в гражданском браке или матерями-одиночками. Углубленные социологические исследования в группах молодежи и взрослого населения, проживающих в городах Иркутской области, показали, что большинство респондентов ориентированы на создание малодетной семьи. Среди опрошенных семейных респондентов 64,5 % имеют одного ребенка, 31,4 % – двух детей. Среди основных причин, сдерживающих реализацию репродуктивных намерений, респонденты отмечают материальные трудности и жилищные проблемы. Получена развернутая характеристика брачно-семейных и полоролевых установок семейных и молодежных контингентов с учетом особенностей жизнедеятельности, образа жизни и гендерных различий [8].

В период с 1990 по 2017 г. отмечался четко выраженный восточный вектор возрастания смертности – от западных регионов России к восточным. В соответствии с этой закономерностью наиболее высокие уровни смертности мужчин и женщин отмечались в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах. Сравнительный анализ с общероссийскими данными показал, что Иркутскую и Амурскую области следует характеризовать как регионы относительного неблагополучия по уровням смертности всех возрастных категорий населения, но в первую очередь населения трудоспособного возраста.

Проведено исследование качества жизни и репродуктивных ориентаций городских и сельских семей Иркутской области. Неудовлетворительные жилищные условия выявлены у 30,7 % городских семей и 15,2 % сельских семей. В городах 25,9 % семей имели среднедушевой доход ниже прожиточного минимума (ПМ), 49,5 % семей имели доход от 1 до 2 ПМ. Доля сельских семей со среднедушевым доходом ниже ПМ – 41,9 %, с доходом от 1 до 2 ПМ – 37,8 %. По данным субъективных интегральных оценок (удовлетворенность жизнью в целом), качество жизни большинства молодых семей Иркутской области (в городах – 69,1 % мужчин и 64,2 % женщин; в селах – 88,9 % мужчин и 72,0 % женщин) является низким. Среди помех к рождению второго и третьего ребенка семейные пары наиболее часто называют кроме материальных трудностей низкий уровень здоровья и отсутствие хороших взаимоотношений в семье [44].

В Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в 1999–2017 гг. происходил миграционный отток (механическая убыль) населения. Относительные показатели механической убыли населения здесь были значительно выше, чем в других округах и в среднем по России. Следовательно, процессы естественного и механического движения населения в Сибири и на Дальнем Востоке не обеспечивали сохранение и развитие трудового потенциала этих территорий.

На современном этапе развития медицинской науки, при возрастающей потребности выявления все более глубоких онтогенетических и филогенетических изменений в состоянии здоровья населения, важной задачей является изучение изменений структуры патологии, роли факторов разной природы в формировании этой структуры в процессе эволюции региональных антропо-экологических систем. С этой целью проведен ретроспективный анализ изменения уровней и структуры смертности мужского населения Иркутской области за период с 1990 по 2021 г.

Установлено, что на разных этапах развития общества существенно изменялись структура, иерархия факторов окружающей среды, сила их воздействия на медико-биологический статус региональной человеческой популяции. С 1992 по 2005 г. социально-экономическую ситуацию в Иркутской области в наибольшей степени определяли факторы психосоциального неблагополучия. Индикатором этих воздействий стала резко увеличившаяся смертность вследствие острых сосудистых поражений сердца и мозга (по механиз-

му психосоматического воздействия), а также стремительно возросшая смертность по причинам самоубийств, убийств, несчастных случаев, обусловленная выраженным ростом распространенности психоэмоционального напряжения, социальной дезадаптации среди населения.

В период с 2006 по 2019 г. по мере улучшения социально-экономической ситуации и адаптации населения к новым жизненным реалиям пошел процесс последовательного снижения уровня смертности по классу болезней системы кровообращения и классу внешних причин заболеваемости и смертности. Снижение уровня общей смертности в регионе (и стране в целом) отмечалось до 2020 г.

В конце 2019 г. возникла, а в 2020 и 2021 гг. продолжилась пандемия COVID-19, природа которой и глобальное влияние на общественное здоровье пока недостаточно изучены. Первые изменения в статистике заболеваемости и смертности населения в 2020–2021 гг. показали, что коронавирусная инфекция сама по себе во многих случаях не является непосредственной причиной смерти, а оказывает влияние на широкий спектр патологии, в том числе с летальным исходом.

В Иркутской области стандартизованный показатель общей смертности мужчин в 2020 г. вырос на 11,3 % по сравнению с уровнем 2019 г. При этом наибольший прирост смертности произошел по классам болезней органов пищеварения, дыхания и не классифицированным в других рубриках причинам (на 36,0, 17,8 и 25,5 % соответственно). В 2021 г. рост общей смертности продолжился. Во Всемирной организации здравоохранения придерживаются точки зрения, что все избыточные смерти, которые произошли в 2020–2021 гг., так или иначе связаны с COVID-19, но формально большая часть прироста смертности пришлось не на диагностированный COVID-19, а на хронические заболевания. Следовательно, новые тенденции в формировании неблагоприятной социально-экологической ситуации проявились в 2020–2021 гг. вследствие развернувшейся пандемии COVID-19.

### **Исследования в области биомоделирования и биомониторинга**

Исследования института в этом направлении характеризуются четкой этапностью: от разработки предельно-допустимых концентраций (ПДК) в окружающей среде, биомоделирования патогенеза основных профессиональных заболеваний до биомониторинга. На первых этапах были разработаны и утверждены ПДК более 20 химических токсикантов и биологических продуцентов.

Изучение биологического загрязнения – направление, которое многие годы являлось пионерным в стране и одним из приоритетных в ВСИМЭИ, привело к разработке методических подходов к оценке токсичных и сенсibiliзирующих свойств микроорганизмов-продуцентов кормового белка и способствовало оздоровлению работающих в микробиологической промышленности [28, 52]. Фундаментальный характер имеют работы по экспериментальному

изучению особенностей и закономерностей воздействия химических, физических и биологических факторов в совокупности с гигиеническими и клиническими исследованиями. На основании углубленного изучения опасности изолированного и сочетанного воздействия биологического загрязнения научно обоснованы методологические подходы к оценке риска сочетанного действия биологического и химического факторов [69]. Основными проявлениями реализации ответных реакций организма при моделировании различных вариантов и уровней сочетанного воздействия биологического и химического факторов являются формирование в одних случаях сенсibilизации или аллергии, в других – токсико-аллергопатических реакций. Разработаны основы методологии, позволяющей оценить и прогнозировать характер биологических эффектов ответной реакции организма, базирующейся на интегративном подходе, учитывающем исходное состояние целостного организма, его донозологический статус и последовательность воздействия факторов на организм [79].

Разработаны методические подходы к моделированию нейротоксикаций на грызунах при воздействии паров металлической ртути, сулемы, винилхлорида, свинца, толуола, комплекса токсических веществ. Создана трансляционная экспериментальная модель ртутной токсической энцефалопатии на белых крысах, максимально близко отражающая естественные стадии и механизмы поражения мозга человека при воздействии ртути, использование которой позволило выявить основные звенья прогрессирования ртутной энцефалопатии в отдаленном периоде. Экспериментальные модели отдаленных последствий нейротоксикации позволили выявить общие закономерности прогрессирования патологического процесса при токсическом поражении нервной системы, особенности метаболических, иммунно-биохимических и морфофункциональных нарушений ЦНС, формирующихся в отдаленный постконтактный период воздействия нейротоксиканта, и разработать критерияльные показатели токсических поражений головного мозга. Следствием воздействия производственных нейротоксикантов в модельных экспериментах является прогрессирующее в отдаленном постконтактном периоде нейродегенеративное поражение нервной ткани, характеризующееся нарушением ультраструктуры нейронов, снижением общей численности и дистрофическими процессами в нейронах коры головного мозга и клетках Пуркинье, изменением количества клеток астроглии, нарушением экспрессии нейроспецифических белков (кислого глиального фибриллярного белка, S-100, нейронспецифической енолазы) в коре головного мозга, нарушением корково-подкорковых взаимосвязей, ориентировочно-исследовательского поведения, общей двигательной активности, внутривидовой агрессивности, способности к образованию условно-рефлекторных связей [71].

Широкая распространенность ландшафтных пожаров обусловила разработку экспериментальной модели задымления при торфяном или низовом пожаре, защищенной патентом [9]. Экспериментальное моделирование воздей-

ствия дыма ландшафтных пожаров на белых крыс позволило установить, что в зависимости от уровня экспозиционной нагрузки СО в организме развиваются неблагоприятные изменения нервной и репродуктивной систем, оказывающих влияние на эпигеном и потомство. Безопасная экспозиционная нагрузка для населения, пребывающего в зоне задымления, составляет от 5,3 мг при длительном воздействии и до 19,6 мг оксида углерода – при остром. Умение оценить экспозиционную нагрузку при пребывании населения в условиях задымления и принятие эффективных управляющих решений будет способствовать снижению риска нарушений здоровья настоящего и последующего поколений [108, 109].

Разработаны основы прогнозирования персонального риска развития трансгенерационных эффектов токсикантов путем создания оригинальных технологий экспериментального моделирования интоксикаций на организм животных с наследственным химическим или гипоксическим грузом, позволившие оценить вклад отягощенной индивидуальной наследственности. Показано, что воздействие ацетата свинца на фоне метаболических нарушений (гипергликемия, гипотиреоз) приводит к нарастанию нарушений ориентировочно-исследовательских, локомоторных реакций, брадикардии, морфологическим изменениям в ткани печени, почек, коры головного мозга, удлинению интервалов ЭКГ, увеличению продолжительности электрической систолы по сравнению с воздействием ацетата свинца без гормональных нарушений [88, 89].

Доказано, что наследственный химический груз способствует развитию повышенной индивидуальной чувствительности потомства к воздействию токсикантов в половозрелом возрасте, обуславливая развитие более ранних и выраженных изменений ответной реакции организма со стороны ЦНС (на примере свинцовой интоксикации). Экспериментально выявлены отдаленные биологические эффекты производственных нейротоксичных факторов на процессы постнатального развития потомства последующих поколений белых крыс, характеризующиеся отставанием развития сенсорно-двигательных реакций в первые дни жизни, нарушением общей двигательной активности, ориентировочно-исследовательского поведения, повышением тревожности и изменением проведения импульса в нервно-мышечном аппарате задних конечностей у половозрелых особей, а также нарушением липидного обмена, сердечного ритма и внутрижелудочковой проводимости [77, 78].

В настоящее время в связи с активным развитием нанотехнологий особое значение приобретают проблемы, связанные с оценкой опасности воздействия наноразмерных аэрозольных частиц на состояние здоровья работников промышленных предприятий. Впервые установлено, что пыль в воздухе рабочей зоны алюминиевого производства представляет собой неоднородную смесь веществ различной химической природы в виде отдельных или собранных в агломераты пылинок с прилипшими к ним частицами нанодисперсного размера, имеющих кристаллическую и сферическую формы в виде отдельных или собранных в агломераты микро- и наноструктурированных частиц с размером

от 67,0 нм до 2,0 мкм, содержащих фтор, углерод, алюминий, натрий, а также хром, никель, бериллий. Более 50 % пылевых частиц представляют наноразмерную фракцию до 1 мкм, имеют большую удельную поверхность и наибольшую опасность в формировании патологии органов дыхания [47, 105].

В ВСИМЭИ разрабатываются методологические подходы к оценке нанобезопасности с изучением риска воздействия на организм лечебных и диагностических нанобиоконструктов, содержащих наночастицы, инкапсулированные на полимерной матрице, предназначенных для адресной доставки в органы и ткани. Получены новые данные об общих закономерностях развития патологического процесса в ткани головного мозга белых крыс при воздействии наноконструктов серебра, висмута, железа, гадолиния, селена, инкапсулированных в природную полимерную матрицу арабиногалактана. Воздействие исследуемых наноконструктов имеет как сходные моменты (глиоцитопения, генотоксические эффекты, нарушение биоэлектрической активности ткани головного мозга, даже при отсутствии выраженных структурных изменений ткани), так и индивидуальные особенности биологического ответа организма. Впервые установлено, что наночастицы серебра, инкапсулированные в природную биополимерную матрицу – арабиногалактан, способны проникать через гематоэнцефалический барьер и длительно сохраняться в нервной ткани, вызывая при этом прогрессирующие с течением времени морфофункциональные нарушения клеточной и внутриклеточной ее организации с активацией процесса апоптоза нейронов и повышением уровня поврежденности ДНК, свидетельствующим о наличии эффекта генотоксичности, что говорит о необходимости новых методологических подходов к оценке безопасности нанобиоконструктов. Разработан алгоритм экспериментальной оценки нейротоксических свойств наноконструктов, позволяющий оценить выраженность процесса апоптоза в ткани головного мозга на основании данных иммуногистохимического анализа про- и антиапоптотических белков (caspase 3 и bcl-2 соответственно). По данному направлению получены три патента на изобретения [103, 106, 107].

Проведенные исследования позволяют высказать утверждение, что токсичность наноструктурированных препаратов нельзя рассматривать, используя только методы классической токсикологии, так как методология изучения биологических свойств наночастиц, основанная на принципах определения стандартных параметров токсикометрии, не всегда обеспечивает безопасность наноструктурированных препаратов.

Многообразие вредных веществ, загрязняющих воздух на промышленных предприятиях и атмосферный воздух, требует постоянного совершенствования и разработки новых методов отбора проб и аналитического контроля на основе последних достижений науки.

Полученные результаты экспериментальных исследований и разработанные гигиенические нормативы безопасных уровней воздействия и методы

идентификации фтора и органических фторпроизводных в воздухе рабочей зоны и в атмосферном воздухе населенных мест явились завершенным циклом токсикологических и санитарно-химических исследований с оформлением результатов в виде разработки новых технологий экологического мониторинга. Разработана система методологических подходов к идентификации фторорганических соединений (трифлатов) для экологического мониторинга предприятий обогатительного цикла атомной промышленности.

Научно обоснован и разработан ряд методов контроля производных имидзола в воздухе рабочей зоны в производстве лекарственных препаратов. Разработаны физико-химические методы определения 4-пиридинкарбальдегида и перхлорона (4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората) в воздушной производственной среде (производство противотуберкулезного препарата).

Проведенные 15-летние гигиенические исследования в целлюлозно-бумажной промышленности, где ведущим вредным фактором является химический, позволили разработать и обосновать комплекс из 14 методов количественного определения серо-, кислород- и хлорсодержащих органических соединений в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе, биосредах, образующихся при термохимической обработке древесины, большинство из которых обладают эффектом суммации: меркаптаны, диметилдисульфид, диметилсульфид, карбоновые кислоты C1-C5, фенол, канифоль и др. Применение разработанных методов в токсикологических исследованиях позволило обосновать ПДК канифоли, кальцийкарбоксиметилцеллюлозы и диметилдисульфида (ДМДС) в воздухе рабочей зоны, равные 4, 10 и 1,5 мг/м<sup>3</sup> соответственно. Впервые доказана возможность применения показателей экскреции сульфатов с мочой у рабочих, испытывающих воздействие метилсернистых соединений, в качестве биомаркера при гигиенической оценке условий труда и мониторинге состояния здоровья работающих в производстве сульфатной целлюлозы [53, 55, 80].

Выполненные химико-аналитические исследования на крупных пожарах позволили определить спектр конкретных токсичных веществ продуктов горения (формальдегид, хлороформ, хлороводород, оксид углерода, винилхлорид, бензол, диоксид серы, оксид азота, сумма углеводородов и др.) и их количественное содержание в воздухе. Полученные данные послужили основой для разработки классификации пожаров в зависимости от видов горящих материалов [64, 65].

Одним из важных направлений института является поиск и научное обоснование высокочувствительных химико-аналитических способов идентификации токсичных соединений в окружающей среде, продуктов их биотрансформации (метаболитов) в биологических субстратах для оценки риска нарушений здоровья и определения валидных биомаркеров воздействия [61, 86, 90].

Многолетние исследования позволили разработать методическое обеспечение контроля за содержанием хлорорганических соединений и их метаболи-

тов в биосубстратах экспонированных работников производства поливинилхлорида (ПВХ).

Создана новая система высокочувствительных и селективных методик определения винилхлорида (ВХ) и 1,2-дихлорэтана (ДХЭ), 2-хлорэтанола (ХЭ) (кровь) и их метаболитов – тиодиуксусной (ТДУК) и монохлоруксусной кислоты (МХУК) (моча), характеризующихся высокой чувствительностью и селективностью определения для оценки уровня экспозиции, биомониторинга и разработки мероприятий для предупреждения профессиональных и экологически обусловленных заболеваний [21].

Новые данные расширили представления о процессах трансформации и метаболизме винилхлорида, 1,2-дихлорэтана в организме. Впервые установлено, что после введения экспериментальным животным метаболитов хлорорганических соединений ХЭ и МХУК их содержание в биосредах в результате интенсивной биотрансформации имеет ограниченный временной интервал, что обуславливает повышенное содержание и длительный период экскреции конечного метаболита ТДУК с мочой. Выявлено, что в исследованных образцах биопроб среди продуктов биотрансформации ВХ и ДХЭ преобладает ТДУК, ее определение в моче является наиболее аргументированным для оценки воздействия ВХ, ДХЭ и их метаболитов [22].

Впервые установлена зависимость экскреции ТДУК с мочой у работников производства ПВХ от уровней экспозиции хлорорганических соединений, стажа работы и времени постконтактного периода, свидетельствующая о возможности использования данного показателя в качестве ключевого биомаркера экспозиции, особенно при относительно низких концентрациях токсиканта. Экскреция ТДУК с мочой у работников увеличивается через 12 ч после окончания смены (перед началом следующей смены), этот срок является оптимальным для проведения биомониторинговых исследований [20, 104]. Установлена достоверная корреляционная связь между метаболитом ТДУК и ферментом печени АЛТ.

Специфика технологических процессов современного производства алюминия обуславливает воздействие на работников комплекса вредных химических веществ, ведущими из которых являются фтористый водород, фториды нерастворимые и возгоны каменноугольных смол и пеков, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), соответствующие по степени вредности и опасности классу 3.1–3.2. Установлены экспозиционные нагрузки химическими веществами и показатели степени вредности и опасности химических веществ, отражающие средний–высокий уровни профессионального риска для здоровья работников основных профессий при технологии самообжигающихся анодов и малый–средний – при технологии предварительно обожженных анодов. При оценке профессионального риска установлены допустимые сроки работы в условиях воздействия неблагоприятных производственных факторов, которые для основных профессий алюминиевого производства составили 11,4–15,0 лет [54].

Научно обоснована методика химико-аналитического определения фторид-иона в моче, позволяющая повысить точность измерения за счет увеличения его извлечения из проб мочи при проведении биомониторинговых исследований. Впервые выявлены уровни содержания фторид-иона в биосредах и динамика его экскреции у работников основных профессий при разных технологиях электролиза алюминия и у пациентов с профессиональными заболеваниями токсико-пылевой этиологии в зависимости от продолжительности постконтактного периода [87].

Разработан и научно обоснован способ определения маркера экспозиции ПАУ (1-ОНРуг) в моче методом газовой хромато-масс-спектрометрии, характеризующийся меньшей продолжительностью анализа за счет сокращения времени ферментативного гидролиза и дериватизации 1-ОНРуг, высокой точностью и чувствительностью определения вследствие использования изотопно-меченного стандарта 1-гидроксипирена-d9 и увеличения степени экстракции метаболита из биологической матрицы. Применение разработки позволило выявить достоверные различия содержания 1-ОНРуг среди работников алюминиевого производства и лиц контрольной группы, их зависимость от степени воздействия ПАУ, что свидетельствует о надежности и достоверности результатов анализа биосред [85].

За последние 10 лет сотрудниками ВСИМЭИ защищено 5 докторских и 17 кандидатских диссертаций, получено 42 патента, разработано 46 медицинских технологий, подготовлено 53 нормативно-методических документа, из них 12 утверждены на федеральном уровне. Результаты научной деятельности отражены в 19 монографиях, опубликованы 35 сборников научных трудов и 3 выпуска библиографического аннотированного указателя научных трудов сотрудников института, которые содержат информацию о более чем 2500 публикаций, в том числе нормативно-методических документов, авторефератов, отчетов о НИР, статей, монографий и т. п.

Работа коллектива Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований получила общественное признание на всероссийском и областном уровнях. Институт удостоен благодарности Президента Российской Федерации (2011) и министра науки и высшего образования России (2020). По итогам конкурса Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» за большую научно-практическую деятельность в области укрепления здоровья лиц, занятых на производстве, институт награжден премией «За достижения в области сохранения и укрепления здоровья работающего населения России», дважды становился лауреатом II степени Национальной экологической премии «Экомир», вручаемой Высшим экологическим советом Государственной Думы РФ, также получен диплом I степени за успешную реализацию проекта «Эффективность медико-социальных мероприятий по ликвидации последствий пожара на ОАО «Иркутсккабель» в г. Шелехов». В 2010 г. институт стал лауреатом конкурса «100 лучших организаций России. Наука. Инновации. Научные разработки» и награжден золотой медалью. Премиями правительства

Иркутской области в области науки и техники отмечены 13 разработок, 3 премии вручены молодым ученым. За успехи в труде 42 работника института получили почетные звания, награждены медалями СССР и Российской Федерации.

### Литература

1. Батурин В.А., Бычков И.В., Гаченко А.С., Данилина Е.В., Думова И.И., Дьякович М.П., Ефимова Н.В., Косов А.А., Кумачев А.А., Маторова Н.И., Ружников Г.М., Урбанович Д.Е. Моделирование и оценка состояния медико-эколого-экономических систем. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2005. 249 с.
2. Безгодов И.В., Ефимова Н.В., Кузьмина М.В., Мыльникова И.В. Ранжирование и оценка территорий Иркутской области по уровню комплексного антропогенного загрязнения // Здоровье населения и среда обитания. 2017. Т. 287, № 2. С. 38–40.
3. Бодиенкова Г.М., Курчевенко С.И. Оценка цитокинов и белка теплового шока при вибрационной болезни // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20, № 6. С. 895–898.
4. Бодиенкова Г.М. Токсико-гигиеническая характеристика дрожжеподобных грибов – промышленных продуцентов кормового белка // Гигиена труда и профессиональных заболеваний. 1987. № 9. С. 43–45.
5. Бодиенкова Г.М., Иванская Т.И. Патология нервной системы и нарушения иммунореактивности у ликвидаторов пожара // Гигиена и санитария. 2003. № 2. С. 29–31.
6. Бодиенкова Г.М., Колесникова Л.И., Тимофеева С.С. Иммунореактивность населения и качество окружающей среды Прибайкалья. Иркутск: ИГТУ, 2006. 222 с.
7. Бодиенкова Г.М., Лещенко Я.А., Боклаженко Е.В. Иммунореактивность беременных женщин и детей в условиях социально-экологического неблагополучия. Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2010. 162 с.
8. Босва А.В., Лещенко Я.А. Характеристика брачности и репродуктивных намерений населения в Иркутской области // Экология человека. 2013. № 9. С. 34–39.
9. Вокина В.А., Андреева Е.С., Новиков М.А., Соседова Л.М. Устройство для моделирования интоксикации продуктами горения биомассы у мелких лабораторных животных. Патент № 213283 Россия. Заявитель и патентообладатель Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований. № 2022107278; заявл. 18.03.2022; опубл. 05.09.2022, Бюл. № 25.
10. ГОСТ 12.2.106-85 ССБТ. Машины и механизмы, применяемые при разработке рудных, нерудных и россыпных месторождений полезных ископаемых. Общие гигиенические требования и методы оценки. М.: Изд-во стандартов, 1985. 20 с.
11. Дьякович М.П., Рукавишников В.С., Панков В.А., Лахман О.Л., Кулешова М.В. Обоснование использования показателей неспецифического звена патогенеза и дозы воздействия локальной вибрации при прогнозировании риска развития вибрационной болезни // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 10. С. 1049–1055.
12. Ефимова Н.В., Дорогова В.Б., Журба О.М., Никифорова В.А. Оценка воздействия фтора на детское население Иркутской области // Медицина труда и промышленная экология. 2009. № 1. С. 23–26.

13. **Ефимова Н.В., Журавлева А.Д., Пыжьянов А.И., Минько Л.А.** Влияние аэро-выбросов предприятий целлюлозно-бумажной промышленности на заболеваемость населения // Гигиена и санитария. 1992. № 3. С. 65–66.
14. **Ефимова Н.В., Маторова Н.И., Юшков Н.Н., Никифорова В.А., Перцева Т.Г.** Медико-экологические риски современного города. Братск: БГУ, 2008.
15. **Ефимова Н.В., Мыльникова И.В.** О влиянии факторов окружающей среды и образа жизни на формирование синдрома вегетативной дисфункции у школьников // Гигиена и санитария. 2019. № 1. С. 76–81.
16. **Ефимова Н.В., Мыльникова И.В.** Оценка риска для здоровья подростков в зависимости от факторов окружающей среды и образа жизни // Казанский медицинский журнал. 2016. Т. 97, № 5. С. 771–777.
17. **Ефимова Н.В., Рукавишников В.С.** Медицинская экология: некоторые итоги и перспективы исследований // Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 10. С. 10–16.
18. **Ефимова Н.В., Рукавишников В.С.** Оценка загрязнения атмосферного воздуха г. Братска на основе анализа многолетних наблюдений // Гигиена и санитария. 2022. Т. 101, № 9. С. 998–1003.
19. **Ефимова Н.В., Рукавишников В.С., Кауров П.К., Пережогин А.Н., Зайкова З.А., Безгодов И.В., Горнов А.Ю., Зароднюк Т.С.** Факторы окружающей среды: опыт комплексной оценки // Восточно-Сибирский научный центр экологии человека СО РАМН. Иркутск, 2010.
20. **Журба О.М.** Оценка содержания метаболита хлорорганических поллютантов в моче работников производства поливинилхлорида // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 1. С. 55–60.
21. **Журба О.М., Алексеев А.Н., Шаяхметов С.Ф.** Оптимизация условий этерификации тиодиауксусной кислоты в моче с помощью математического планирования для проведения биологического мониторинга // Гигиена и санитария. 2021. Т. 100, № 8. С. 869–874.
22. **Журба О.М., Капустина Е.А.** Воздействие метаболитов винилхлорида на белых крыс // Токсикологический вестник. 2016. № 4. С. 16–20.
23. **Зайцева Н.В., Землянова М.А., Булатова Н.И., Кольдибекова Ю.В.** Исследование и оценка нарушений протеомного профиля плазмы крови, обусловленных повышенной концентрацией фторидиона в моче у детей // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 7. С. 23–27.
24. **Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Землянова М.А., Жданова-Заплесвичко И.Г., Луещекский К.П., Маклакова О.А., Клейн С.В.** Роль химических факторов риска в развитии соматической патологии у населения селитебных территорий алюминиевого и целлюлозно-бумажного производства // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 6. С. 1–5.
25. **Кальченко К.И., Колло Р.М. и др.** Постановка исследований для обоснования предельно допустимых концентраций производственных штаммов микроорганизмов и на их основе готовых форм препаратов в воздухе рабочей зоны. Методические указания. Утв. зам. глав. сан. врача СССР № 2955-83. М., 1983. 16 с.
26. **Катаманова Е.В., Боклаженко Е.В.** Диагностическое значение аутоантител к антигенам из нервной ткани у работающих в контакте с парами металлической ртути // Российский аллергологический журнал. 2011. Т. 4, № 1. С. 54–56.

27. Катаманова Е.В., Ещина И.М., Кудасева И.В., Маснавијева Л.Б., Дьякович М.П. Состояние биохимических показателей в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 10. С. 910–914.
28. Кашкин П.Н., Колло Р.М., Кальченко К.И. К вопросу методических подходов к нормированию аэрозолей дрожжеподобных грибов-продуцентов кормового белка в воздухе рабочей зоны // Вопросы гигиены, профпатологии и промтоксикологии в Восточной Сибири / Под общ. ред. Ю.А. Маняшина. М., 1977. Сб. науч. тр. Моск. НИИ гигиены, № 7. 80 с.
29. Кудасева И.В., Бударина Л.А. Биохимические критерии развития производственно-обусловленных заболеваний у пожарных // Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 6. С. 12–18.
30. Кудасева И.В., Дьякович О.А., Катаманова Е.В., Ещина И.М. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие метаболических нарушений у лиц, экспонированных винилхлоридом // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 10. С. 1113–1118.
31. Кудасева И.В., Маснавијева Л.Б., Бударина Л.А. Особенности и закономерности нарушений биохимических процессов у работающих в условиях воздействия различных токсикантов // Экология человека. 2011. № 1. С. 3–10.
32. Кудасева И.В., Маснавијева Л.Б., Наумова О.В., Дьякович О.А. Системный анализ взаимосвязей между биохимическими показателями у лиц, экспонированных ртутью // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 10. С. 990–994.
33. Кудасева И.В., Наумова О.В., Дьякович О.А., Маснавијева Л.Б. Вопросы патогенетических взаимоотношений нейробиохимических показателей при хроническом воздействии ртути // Гигиена и санитария. 2020. Т. 99, № 10. С. 1120–1126.
34. Кудасева И.В., Рукавишников В.С., Лахман О.Л. Особенности и закономерности изменений нейробиохимических показателей на разных этапах хронической интоксикации ртутью // Гигиена и санитария. 2021. Т. 100, № 12. С. 1462–1466.
35. Кулешова М.В., Панков В.А., Дьякович М.П. Применение метода нормированных интенсивных показателей для прогнозирования профессиональной заболеваемости в ведущих отраслях промышленности // Гигиена и санитария. 2022. Т. 101, № 9. С. 1058–1064.
36. Кучма В.Р., Ефимова Н.В., Ткачук Е.А., Мыльникова И.В. Гигиеническая оценка напряженности учебной деятельности обучающихся 5–10 классов общеобразовательных школ // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 6. С. 552–558.
37. Лахман О.Л., Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Рукавишников В.С., Денисова И.А. Когнитивные нарушения профессионального токсического генеза. Иркутск, 2013. 176 с.
38. Лахман О.Л., Рукавишников В.С., Шаяхметов С.Ф., Соседова Л.М., Катаманова Е.В., Бодиевкова Г.М., Кудасева И.В., Шевченко О.И., Русанова Д.В., Журба О.М. Профессиональные нейротоксикации: клиничко-экспериментальные исследования // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 9. С. 82–83.
39. Лахман О.Л., Рукавишников В.С., Шаяхметов С.Ф., Соседова Л.М., Кудасева И.В., Бодиевкова Г.М., Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Русанова Д.В., Андреева О.К. Токсическая энцефалопатия: механизмы формирования, клиника, диагностика, лечение // Материалы III Всероссийского съезда врачей-профпатологов. 2008. С. 117–125.

40. **Лахман О.Л., Салагай О.О., Катаманова Е.В., Кудасева И.В., Журба О.М., Кординец И.Н., Бухтияров И.В.** Опыт изучения состояния здоровья ликвидаторов по устранению загрязнения окружающей среды, связанного с производством химической продукции // Медицина труда и промышленная экология. 2021. Т. 61, № 12. С. 781–786.
41. **Лахман О.Л., Русанова Д.В., Катаманова Е.В., Соседова Л.М., Якимова Н.Л., Капустина Е.А., Лизарев А.В., Сливницына Н.В., Нурбаева Д.Ж.** Нейрофизиологические исследования в клинике профессиональных заболеваний. Иркутск, 2019. 268 с.
42. **Лещенко Я.А.** Кризис в общественном здоровье и социально-демографическом развитии: главные проявления, причины, условия преодоления. Иркутск: ВСНЦ СО РАМН, 2006. 275 с.
43. **Лещенко Я.А.** Социально-экономические проблемы формирования потенциала воспроизводства населения и медико-демографического развития Сибири (на примере Иркутской области) // Бюллетень СО РАМН. 2008. № 1. С. 35–42.
44. **Лещенко Я.А., Боева А.В.** Качество жизни и репродуктивные ориентации молодых семей Иркутской области // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019. № 4. С. 429–433.
45. **Лещенко Я.А., Лисовцов А.А.** Смертность, условия жизнедеятельности подростков и молодежи Сибири в 1990–2000-х гг. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 1. С. 91–96.
46. **Лещенко Я.А., Черкашин А.К., Данилина А.В., Лещенко Е.Я., Боева А.В., Батура О.Г.** Об индикаторах социально-экономического и медико-демографического развития // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006. № 3. С. 134–138.
47. **Лисецкая Л.Г., Шаяхметов С.Ф., Меринов А.В.** Гранулометрический и морфологический анализ взвешенных частиц в воздухе алюминиевого производства // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 10. С. 50–53.
48. **Маняшин Ю.А., Лещенко Я.А., Рукавишников В.С., Бодиенков Г.А., Шаяхметов С.Ф.** Состояние и перспективы оздоровления условий труда в золотодобывающей промышленности // Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1984. № 1. С. 7–10.
49. **Маняшин Ю.А., Мешакова Н.М.** Вопросы гигиены труда в целлюлозно-бумажной промышленности // Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1981. № 10. С. 13–16.
50. **Маснавијева Л.Б., Ефимова Н.В., Кудасева И.В.** Индивидуальные риски здоровью подростков, обусловленные загрязнением воздушной среды, и их связь с уровнями специфических аутоантител // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 8. С. 738–742.
51. **Маснавијева Л.Б., Ефимова Н.В., Кудасева И.В.** Риск развития сенсibilизации к экопoллютантам у подростков с наследственным химическим грузом // Анализ риска здоровью. 2021. № 2. С. 123–131.
52. **Медико-биологическое обслуживание** рабочих, занятых в микробиологическом производстве: методические рекомендации. М., 1990.
53. **Мешакова Н.М., Дорогова В.Б., Тараненко Н.А., Дьякович М.П.** Изучение метилсернистых соединений (МСС) и их метаболитов в биосредах рабочих, занятых в производстве сульфатной целлюлозы // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2003. № 3. С. 65–67.

54. **Мещакowa Н.М., Меринов А.В., Шаяхметов С.Ф., Лисецкая Л.Г.** Оценка экспозиционных нагрузок химическими веществами у работников основных профессий алюминиевого производства Восточной Сибири // Медицина труда и промышленная экология. 2019. № 7. С. 406–411.
55. **Мещакowa Н.М., Рукавишников В.С.** Сравнительная гигиеническая оценка условий труда в производстве сульфатной целлюлозы с учетом современной механизации // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 1. С. 2–6.
56. **Наумова О.В., Кудасева И.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович О.А., Белик В.П.** Молекулярно-генетические вопросы формирования эндотелиальной дисфункции у лиц, экспонированных ртутью // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 1. С. 10–13.
57. **Наумова О.В., Кудасева И.В., Маснавиева Л.Б., Катаманова Е.В.** Дисфункция эндотелия как патогенетический фактор токсической энцефалопатии при хроническом воздействии ртути // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 10. С. 20–24.
58. **Панков В.А., Лахман О.Л., Кулешова М.В., Рукавишников В.С.** Эмоциональное выгорание у медицинских работников в условиях работы в экстремальных ситуациях // Гигиена и санитария. 2020. Т. 99, № 10. С. 1034–1041.
59. **Рукавишников В.С.** Медицина труда на золотоизвлекательных фабриках: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 1999. 47 с.
60. **Рукавишников В.С., Ефимова Н.В.** Методологические и патогенетические проблемы идентификации экологически обусловленных нарушений здоровья // Бюллетень СО РАМН. 2008. № 1 (129). С. 52–56.
61. **Рукавишников В.С., Ефимова Н.В., Лисецкая Л.Г., Тараненко Н.А. и др.** Поиск адекватных биомаркеров для выявления влияния химических факторов на здоровье населения // Казанский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 473–476.
62. **Рукавишников В.С., Ефимова Н.В., Мыльникова И.В., Журба О.М.** Оценка воздействия допустимых концентраций формальдегида на функциональное состояние центральной нервной системы подростков // Гигиена и санитария. 2017. № 6. С. 474–478.
63. **Рукавишников В.С., Колесникова Л.И., Кошечев М.Е., Лахман О.Л., Долгих В.В., Колесов В.Г., Бодиенкова Г.М., Бенеманский В.В., Маторова Н.И., Панков В.А., Колычева И.В., Черняк Ю.И., Дорогова В.Б., Дьякович М.П.** Итоги реализации областной программы Медико-социальные мероприятия по ликвидации последствий пожара на ОАО «Иркутсккабель» // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2003. № 2. С. 10–16.
64. **Рукавишников В.С., Колычева И.В.** Медицина труда пожарных: итоги и перспективы исследований // Медицина труда и промышленная экология. 2007. № 6. С. 1–5.
65. **Рукавишников В.С., Колычева И.В., Дорогова В.Б., Бударина Л.А.** Некоторые подходы к мониторингу условий труда и состояния здоровья пожарных // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2005. Т. 40, № 2. С. 7–14.
66. **Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Бенеманский В.В., Колесов В.Г., Бодиенкова Г.М., Портяная Н.И., Катаманова Е.В., Колычева И.В.** Токсическая энцефалопатия: патогенез, клиника и лечение // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2003. № 3. С. 93–101.
67. **Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Соседова Л.М., Шаяхметов С.Ф., Бодиенкова Г.М., Кудасева И.В., Катаманова Е.В., Константинова Т.Н.** Профессио-

- нальные нейрои́нтотоксикации: закономерности и механизмы формирования // Медицина труда и промышленная экология. 2014. № 4. С. 1–6.
68. Рукавишников В.С., Панков В.А., Кулешова М.В., Катаманова Е.В., Картапольцева Н.В., Русанова Д.В., Бодиенкова Г.М., Титов Е.А. К теории сенсорного конфликта при воздействии физических факторов: основные положения и закономерности формирования // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 4. С. 1–6.
69. Рукавишников В.С., Соседова Л.М. Медико-гигиенические проблемы промышленной биотехнологии. Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2012. 200 с.
70. Рукавишников В.С., Соседова Л.М., Якимова Н.Л. Способ диагностики отдаленной токсической энцефалопатии у экспериментальных животных. Патент 2383060 Россия: МПК: G09B 23/28; заявитель и патентообладатель Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований. № 2007140216/14; заявл. 30.10.2007; опублик. 2010.
71. Рукавишников В.С., Соседова Л.М., Якимова Н.Л., Капустина Е.А., Титов Е.А., Катаманова Е.В. Научно-методические основы моделирования токсической энцефалопатии. Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2013. 124 с.
72. Рукавишников В.С., Щуко А.Г., Яблонская Д.А., Лахман О.Л., Катаманова Е.В., Малышев В.В. Офтальмомеркуриализм. Иркутск: ИНЦХТ, 2016. 132 с.
73. Русанова Д.В., Лахман О.Л. Поражения периферических нервов при воздействии металлической ртути и комплекса токсичных веществ // Медицина труда и промышленная экология. 2005. № 12. С. 28–31.
74. Русанова Д.В., Лахман О.Л., Бодиенкова Г.М., Кудашева И.В., Купцова Н.Г. Отдельные механизмы, лежащие в основе поражения периферических нервов при воздействии металлической ртути // Медицина труда и промышленная экология. 2020. Т. 60, № 12. С. 918–924.
75. Русанова Д.В., Лахман О.Л., Бодиенкова Г.М., Купцова Н.Г. Механизмы формирования изменений состояния центральных проводящих структур нервной системы при воздействии металлической ртути // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 1. С. 42–46.
76. Русанова Д.В., Лахман О.Л., Кудашева И.В., Купцова Н.Г. Роль нейромедиаторов и показателей оксидативного стресса в формировании нарушений центральных проводящих структур у пациентов, контактировавших с металлической ртутью // Медицина труда и промышленная экология. 2022. Т. 62, № 12. С. 802–808.
77. Соседова Л.М., Вокина В.А., Капустина Е.А. Фетальное программирование в формировании когнитивных нарушений при моделировании свинцовой интоксикации белых крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 166, № 11. С. 559–565.
78. Соседова Л.М., Капустина Е.А., Вокина В.А. Влияние интоксикации ацетатом свинца самцов белых крыс на функционирование нервной системы их потомства // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 10. С. 972–975.
79. Соседова Л.М., Рукавишников В.С. Оценка риска сочетанного воздействия биологических и химических факторов окружающей среды на организм человека // Гигиена и санитария. 2010. № 5. С. 75–79.
80. Тараненко Н.А., Дорогова В.Б., Мещаклова Н.М., Горбунова Л.А. Определение метилсернистых соединений в биосредах // Гигиена и санитария. 1997. № 3. С. 57–59.

81. **Ткачук Е.А., Мыльникова И.В., Ефимова Н.В.** Гигиеническая оценка напряженности учебного труда школьников // *Экология человека*. 2014. № 6. С. 20–24.
82. **Черняк Ю.И., Меринова А.П.** Генетические факторы развития токсических эффектов у ликвидаторов загрязнения территории бывшего цеха ртутного электролиза // *Медицина труда и промышленная экология*. 2022. Т. 62, № 8. С. 501–506.
83. **Черняк Ю.И., Шевченко О.И., Лахман О.Л.** Полиморфные локусы HSPA1 генов и биологический возраст у лиц, подвергшихся хроническому воздействию паров ртути // *Медицина труда и промышленная экология*. 2017. № 10. С. 38–42.
84. **Шаяхметов С.Ф.** Гигиена труда горнорабочих на золотодобывающих рудных и россыпных шахтах Крайнего Севера // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2000. Т. 3, № 13. С. 41–44.
85. **Шаяхметов С.Ф., Алексеенко А.Н., Меринов А.В., Журба О.М.** Идентификация и характеристика содержания метаболита полициклических ароматических углеводородов 1-гидроксипирена в моче как маркера экспозиции работников электролизных цехов алюминиевого производства // *Анализ риска здоровью*. 2022. № 3. С. 90–97.
86. **Шаяхметов С.Ф., Журба О.М., Алексеенко А.Н., Меринов А.В.** Применение хромато-масс-спектрометрических методов определения маркеров экспозиции в биомониторинговых исследованиях у работников производств поливинилхлорида и алюминия // *Гигиена и санитария*. 2020. Т. 99, № 10. С. 1159–1164.
87. **Шаяхметов С.Ф., Меринов А.В., Лисецкая Л.Г., Мещакова Н.М., Рукавишников В.С.** Уровни внешней экспозиции и содержание фторидов в моче работников при электролизе алюминия // *Гигиена и санитария*. 2021. Т. 100, № 12. С. 1391–1396.
88. **Якимова Н.Л., Лизарев А.В.** Функциональные нарушения в головном мозге белых крыс при моделировании свинцовой интоксикации в сочетании с гипотиреозом // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. № 6. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-9.
89. **Якимова Н.Л., Соседова Л.М., Вокина В.А., Титов Е.А., Новиков М.А.** Проявления свинцовой интоксикации на фоне гипергликемического состояния в эксперименте // *Медицина труда и промышленная экология*. 2017. № 2. С. 54–56.
90. **Alekseenko A.N., Zhurba O.M., Efimova N.V., Rukavishnikov V.S.** Headspace gas-chromatographic determination of formaldehyde in urine // *Journal of Analytical Chemistry*. 2017. Vol. 72, No. 1. P. 83–86.
91. **Bhander G., Jozewicz W.** Analysis of emission reduction strategies for power boilers in the US pulp and paper industry // *Energy Emiss Control Technol*. 2017. No. 5. P. 27–37.
92. **Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V.** Changes in antibodies against nervous tissue proteins in patients with chronic mercury intoxication in the post-contact period // *Neurochemical Journal*. 2020. Vol. 14, No. 1. P. 108–115.
93. **Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V.** Comparative assessment of neurochemical indices in patients with occupational pathology caused by physical and chemical factors // *Neurochemical Journal*. 2021. Vol. 15, No. 4. P. 482–486.
94. **Bodienkova G.M., Kurchevenko S.I.** Patterns of changes in immune and hormonal regulation in hand-arm vibration syndrome and sensorineural hearing loss // *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020. Vol. 19, No. 2. P. 6–12.

95. **Bodienkova G.M., Kurchevenko S.I., Rusanova D.V.** Neuroautoimmune processes in vibration disease // *Neurochemical Journal*. 2018. Vol. 12, No. 3. P. 275–279.
96. **Brand A., McLean K.E., Henderson S.B., Fournier M., Liu L., Kosatsky T., Smargiassi A.** Respiratory hospital admissions in young children living near metal smelters, pulp mills and oil refineries in two Canadian provinces // *Environment International*. 2016. Vol. 94. P. 24–32.
97. **Cherkashin A.K., Leshchenko Ya.A.** Mathematical modeling and quantitative analysis of the demographic and ecological aspects of Russian supermortality // *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*. 2010. Vol. 5, No. 6. P. 243–258.
98. **Chernyak Y.I., Grassman J.A.** Impact of AhRR (565C>G) polymorphism on dioxin de-pendent CYP1A2 induction // *Toxicology Letters*. 2020. Vol. 320. P. 58–63.
99. **Chernyak Y.I., Merinova A.P.** HSP70 (HSPA1) polymorphisms in former workers with chronic mercury vapor exposure // *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2017. Vol. 30, No. 1. P. 77–85.
100. **Chernyak Y.I., Merinova A.P., Shelepchikov A.A., Kolesnikov S.I., Grassman J.A.** Impact of dioxins on antipyrine metabolism in firefighters // *Toxicology Letters*. 2016. Vol. 250–251. P. 35–41.
101. **Chernyak Y.I., Shelepchikov A.A., Brodsky E.S., Grassman J.A.** PCDD, PCDF, and PCB exposure in current and former firefighters from Eastern Siberia // *Toxicology Letters*. 2012. Vol. 213, No. 1. P. 9–14.
102. **Han L., Zhou W., Pickett S.T., Li W., Qian Y.** Multicontaminant air pollution in Chinese cities // *Bulletin World Health Organ*. 2018. Vol. 96, No. 4. P. 233–242.
103. **Novikov M.A., Titov E.A., Sosedova L.M., Rukavishnikov V.S., Vokina V.A., Lakhman O.L.** Comparative assesment of silver nanocomposites' biological effects on the natural and synthetic matrix // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, No. 24. P. 13257.
104. **Shayakhmetov S., Zhurba O., Alekseenko A., Merinov A.** Dynamics of excretion of thiodiacetic acid into urine in polyvinyl chloride production workers // *International Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2019. Vol. 10, No. 2. P. 73–79.
105. **Shayakhmetov S.F., Lisetskaya L.G., Merinov A.V.** Study of fractional and component composition of high-dispersed dust particles in air of the work area of an aluminum smelter // *Nanotechnologies in Russia*. 2018. Vol. 13, No. 5–6. P. 322–326.
106. **Shurygina I.A., Sosedova L.M., Novikov M.A., Titov E.A., Shurygin M.G.** Ecotoxicity of Nanomet-als: The Problems and Solutions // *Rai M., Biswas J. (Eds.). Nanomaterials: Ecotoxicity, Safety, and Public Perception*. Springer, Cham. 2018. P. 95–117.
107. **Titov E.A., Sosedova L.M., Novikov M.A., Zvereva M.V., Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L.** The Analysis of Acute and Subacute Toxicity of Silver Selenide Nanoparticles Encapsulated in Arabinogalactan Polymer Matrix // *Polymers*. 2022. Vol. 14, No. 15. P. 3200.
108. **Vokina V.A., Sosedova L.M., Novikov M.A., Rukavishnikov V.S., Kapustina E.A., Alekseenko A.N., Andreeva E.S.** Alterations in CNS Functions and DNA Methylation in Rats after 24 h Exposure to Peat Smoke // *Toxics*. 2021. Vol. 9. P. 342.
109. **Vokina V.A., Sosedova L.M., Novikov M.A., Titov E.A., Andreeva E.S., Rukavishnikov V.S.** Effects of Daily Peat Smoke Exposure on Present and Next Generations // *Toxics*. 2022. Vol. 10. P. 750.