

Кольдибекова Ю.В.¹, Землянова М.А.^{1,2}, Зайцева Н.В.¹, Цинкер М.Ю.¹, Ухабов В.М.³

Обоснование профиля биомаркеров негативных эффектов у детей в условиях сочетанного воздействия факторов внешней и образовательной сред

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

²ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», 614990, Пермь;

³ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», 614000, Пермь

Введение. Неудовлетворительное качество объектов окружающей среды, факторы внутришкольной среды, напряжённый и интенсивный характер образовательного процесса в начальной школе способны оказывать сочетанное негативное воздействие на здоровье детей.

Материал и методы. Объектами исследования являлись показатели содержания химических веществ в воздухе атмосферной и учебных помещений, питьевой воде; показатели напряжённости учебного процесса, биохимические показатели негативных эффектов у детей 7–10 лет, подвергающихся сочетанному воздействию факторов образовательной среды и гигиенических условий на начальной ступени образования с различными видами программ обучения.

Результаты. Установлено неудовлетворительное качество атмосферного воздуха на территориях образовательных организаций и учебных помещений по содержанию фенола и формальдегида, постоянное присутствие никеля и хрома. В качестве маркера ингаляционной экспозиции обоснован фенол в крови, в качестве маркерных показателей факторов учебной нагрузки — использование в учебном процессе технических средств обучения, интеллектуальные и эмоциональные нагрузки, монотонность нагрузок. Связь с сочетанным воздействием разнородных факторов установлена для классов коморбидных болезней нервной системы и органов пищеварения. В качестве биомаркеров коморбидности у школьников при сочетанном воздействии разнородных факторов обосновано два показателя: ацетилхолинэстераза и пепсиноген I в сыворотке крови.

Заключение. Факторы химической нагрузки и образовательного процесса, биомаркеры коморбидности необходимо учитывать при разработке мероприятий, направленных на минимизацию рисков развития коморбидности заболеваний нервной системы и органов пищеварения при сочетанном воздействии разнородных факторов.

К л ю ч е в ы е с л о в а : факторы окружающей и внутришкольной среды; факторы образовательного процесса; коморбидность; болезни нервной системы; болезни органов пищеварения; учащиеся начального общего образования; биомаркеры; негативные эффекты.

Для цитирования: Кольдибекова Ю.В., Землянова М.А., Зайцева Н.В., Цинкер М.Ю., Ухабов В.М. Обоснование профиля биомаркеров негативных эффектов у детей в условиях сочетанного воздействия факторов внешней и образовательной сред. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (11): 1236-1245. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-11-1236-1245>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Участие авторов: Кольдибекова Ю.В. – сбор, обработка и аналитическое обобщение материала, написание текста; Землянова М.А. – концепция и дизайн исследования; Зайцева Н.В. – концепция исследования, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Цинкер М.Ю. – статистическая обработка; Ухабов В.М. – формирование раздела «Материал и методы», редактирование.

Поступила 15.07.2020

Принята к печати 05.11.2020

Опубликована 22.12.2020

Yuliya V. Koldibekova¹, Marina A. Zemlyanova^{1,2}, Nina V. Zaitseva¹, Mikhail J. Tsinker¹, Viktor M. Ukhobov³

Substantiation of the biomarker profile of negative indicators in children under conditions of the combined influence of environmental and educational factors

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

²Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990, Russian Federation;

³E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, 614000, Russian Federation

Introduction. The low quality of environmental and educational factors negatively impact on children's health in primary school.

Data and methods. The objects of the study were indices of the content of chemicals in the atmospheric air and classrooms, drinking water; indices of the intensity of the educational process, biochemical indices of negative effects in children aged of 7–10 years, exposed to the combined effects of factors of the educational environment and hygienic conditions at the initial stage of education with various types of training programs.

Results. An unsatisfactory quality of atmospheric air in the territories of educational institutions and classrooms was found for the content of phenol and formaldehyde, the constant presence of nickel and chromium. Phenol in the blood was substantiated as a marker of inhalation exposure and index marker of educational load factors - the use of technical teaching means in the educational process, intellectual and emotional loads, the monotony of loads. The connection with the combined effect of dissimilar factors has been established for classes of comorbid diseases of the nervous system and digestive organs. Two indices have been substantiated as biomarkers of the comorbidity in schoolchildren under the combined effect of dissimilar factors: acetylcholinesterase and pepsinogen I in blood serum.

Discussion. The work established sequential continuous logical chain of links 'the combined effect of environment, the educational factors - a change in indices of negative impact'. So far, the shown likelihood of comorbid diseases of the nervous system and digestive organs makes it possible to predict an increase in the overall incidence of diseases in junior schoolchildren under aerogenic exposure and educational load (the level of additional cases is about 300 per year).

Conclusion. The chemical environmental and educational factors and biomarkers of comorbidity should be taken into account when developing measures aimed at minimizing the risks of the gain in the comorbidity involving the nervous system and digestive organs under the combined impact of dissimilar factors.

Key words: environmental and intra-school environment factors; educational process factors; comorbidity; nervous system diseases; digestive organs diseases; primary school students; biomarkers; negative effects

For citation: Koldibekova Yu.V., Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Tsinker M.J., Ukhobov V.M. Substantiation of the biomarker profile of negative indicators in children under conditions of the combined influence of environmental and educational factors. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99 (11): 1236-1245. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-11-1236-1245> (In Russ.)

For correspondence: Marina A. Zemlyanova, MD, Ph.D., DSci., Professor, Head of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Techniques Department, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: zem@fcrisk.ru

Information about the authors:

Koldibekova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-3924-4526>; Zemlyanova M.A., <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>; Zaitseva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>; Tsinker M. J., <https://orcid.org/0000-0002-2639-5368>; Ukhobov V.M., <https://orcid.org/0000-0001-6316-7850>

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgment. The authors performed the work within the framework of budgetary funding under the state assignment.

Contribution of the authors: Koldibekova Yu.V. - the collection, processing and analytical generalization of the material, writing a text; Zemlyanova M.A. - research concept and design; Zaitseva N.V. - the concept of the research, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; Tsinker M.Yu. - statistical processing; Ukhobov V.M. - creating the section «Materials and methods», editing.

Received: July 15, 2020

Accepted: November 05, 2020

Published: December 22, 2020

Введение

Создание комфортной образовательной и экологически безопасной среды для сохранения здоровья населения РФ является одним из приоритетов государственной политики в сфере обеспечения национальной безопасности страны¹. Детское население как основной ресурс человеческого общественного и экономического развития относится к наиболее уязвимой категории, подверженной воздействию факторов различной природы [1]. Данные многочисленных научных исследований свидетельствуют о множестве факторов, влияющих на формирование здоровья детей, существенную роль среди которых играют состояние окружающей и внутришкольной среды, условия обучения [2].

Химическое загрязнение атмосферного воздуха и питьевой воды является наиболее значимым при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения, в частности детского [3]. К числу приоритетных химических факторов потенциального риска причинения вреда здоровью относят оксид углерода, оксид азота, бензол, фенол, толуол, ксилол, формальдегид, хром, марганец, свинец, никель, хлороформ (вещества 1–3-го классов опасности). Помимо факторов окружающей среды до 20% детско-подростковой заболеваемости специалисты связывают с негативным воздействием факторов внутришкольной среды в результате эмиссии из строительных и отделочных материалов, мебели и других химических веществ [4]. Так, в ряде зарубежных и российских научных исследованиях установлено влияние повышенного содержания в воздухе внутри помещений, в том числе учебных, формальдегида, оксида углерода, тяжёлых металлов и других химических факторов на когнитивное развитие, формирование дополнительной

сенсбилизации, хронических респираторных заболеваний у детей, посещающих образовательные учреждения, расположенные в промышленно развитых регионах [5–7]. Поскольку современный образовательный процесс школьника сопровождается внедрением новых специализированных и авторских программ, отличающихся большей интенсивностью и увеличением учебной нагрузки, на сегодняшний день к числу основных факторов, влияющих на показатели физического развития и здоровья детей школьного возраста, относят режим образовательной деятельности и напряжённость учебного процесса, подлежащие гигиеническому нормированию [8–10].

В современных условиях неудовлетворительное качество объектов окружающей среды, факторы внутришкольной среды, напряжённый и интенсивный характер образовательного процесса детей школьного возраста способны оказывать сочетанное воздействие на здоровье. Функциональные нарушения жизненно важных систем организма, в том числе органов пищеварения, могут быть вызваны изменением нервной регуляции, развитием вегетативной дисфункции, обусловленной дезинтеграцией надсегментарных отделов вегетативной нервной системы, приводящей к формированию усиленного возбуждения [11, 12]. В зарубежных исследованиях показано, что изменение тонууса симпатического и/или парасимпатического звена нервной системы в виде нарушения трансмембранных потоков ионов, дисбаланса нейромедиаторов (ацетилхолина, глутамата) может приводить к нарушениям моторной и секреторной функции органов пищеварения (гипермоторика желудка, гиперсекреция соляной кислоты, дискинезия желчевыводящих путей, кишечника и др.) [13]. В результате этого возникают дополнительные случаи заболеваний детей одновременно со стороны органов пищеварения и нервной системы, рост частоты хронизации, так называемой коморбидной патологии [14, 15]. Обращают внимание неблагоприятные тенденции в увеличении распространённости более чем в 2 раза у детей школьного возраста хронических болезней пищеварительной системы

¹ Указ Президента РФ от 31.12.2015 г. № 683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации». Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_191669/942772dce30cfa36b671bcf19ca928e4d698a928/ (дата обращения 10.01.2020).

(хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка, дисфункции желчевыводящих путей) [16, 17], сочетающихся с функциональными нарушениями нервной системы (невротические и астенические расстройства, вегетососудистая дистония) [18].

Учитывая, что хроническая соматическая патология во взрослом состоянии может формироваться ещё в дошкольно-школьном возрасте, что в дальнейшем приводит к снижению качества жизни и уровню трудовой активности, актуальной является разработка научно-методических подходов к обоснованию биомаркеров негативных эффектов коморбидности заболеваний органов пищеварения и нервной системы у детей школьного возраста для задач ранней диагностики и профилактики развития коморбидности при сочетанном воздействии разнородных факторов.

Целью исследования являлось обоснование профиля биомаркеров негативных эффектов у детей в условиях сочетанного воздействия внешних факторов и факторов образовательной среды.

Материал и методы

Объекты исследования: показатели содержания химических веществ в воздухе (атмосферном, внутришкольных помещений), питьевой воде; показатели напряжённости учебного процесса; биохимические показатели негативных эффектов у детей 7–10 лет, подвергающихся сочетанному воздействию факторов образовательной среды и гигиенических условий на начальной ступени образования с различными видами программ обучения.

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха на территории общеобразовательных организаций, воздуха в учебных помещениях начальных классов, питьевой воды централизованных источников хозяйственно-питьевого водоснабжения проведена по данным натурных исследований². Гигиеническую оценку данных проводили в соответствии с ГН 2.1.6.3492-17³, ГН 2.2.5.1315-03⁴. Гигиенические условия организации обучения оценивали в соответствии с СанПиН 2.4.2.2821-10⁵, напряжённость учебной деятельности – согласно Федеральным рекомендациям по оказанию медицинской помощи обучающимся Российского общества развития школьной и университетской медицины и здоровья (ФР РОШУМЗ-16-2015) «Гигиеническая оценка напряжённости учебной деятельности обучающихся»⁶.

Углублённым обследованием охвачены 60 детей в возрасте 7–10 лет, обучающихся в 1-х и 4-х классах образовательных учреждений с различными программами обучения, в том числе 34 школьника, обучающихся в образовательном учреждении с дополнительной программой физкультурно-спортивного направления (группа наблюдения 1) и 26 школьников, обучающихся по традиционной программе начальной школы (группа наблюдения 2). Общеобразовательное учреждение с дополнительной программой физкультурно-спортивного направления расположено на территории крупного промышленного центра с размещением предпри-

ятий преимущественно химического, приборостроительного и нефтеперерабатывающего видов производств; учреждение с традиционной программой начальной школы – на территории историко-культурного административного центра с размещением объектов пищевой промышленности и производства отделочных материалов.

Критериями включения детей в группу наблюдения и в группу сравнения являлись: возраст 7–10 лет; наличие основного и/или сопутствующего диагноза в виде вегетососудистой дистонии, и/или астено-вегетативного синдрома (МКБ-10: F90, G90.8), и/или функциональная диспепсия и/или билиарная дисфункция (МКБ-10: K30, K83.4, K83.9); длительность проживания на изучаемой территории 6 лет и более; обучение в общеобразовательных организациях с различными образовательными программами; дневное пребывание детей в учреждении; наличие недельного объёма нагрузки урочной и внеурочной деятельности, не превышающего максимально допустимых 10 акад. часов; организация школьного питания в соответствии с требованиями СанПиН 2.4.5.2409-08⁷. Группы являлись сопоставимыми по половозрастному составу, социально-бытовым условиям проживания, среднему уровню материального обеспечения, по частоте и характеру вредных привычек и профессиональных вредностей у родителей, по психологическому климату в семье и в общеобразовательных организациях. Критериями исключения детей из выборок являлись: наличие острой или хронической соматической патологии, острых инфекционных заболеваний не менее чем в течение 4 нед до начала исследования, приём лекарственных препаратов, оказывающих влияние на нервную систему и органы пищеварения, менее чем за 30 дней до начала исследования.

При исследовании частоты встречаемости коморбидных заболеваний со стороны нервной системы и органов пищеварения минимально достаточный объём выборочной совокупности оценивали по формуле [19] вида:

$$n = \frac{p \cdot (1 - p)}{\Delta^2} \cdot Z_{\alpha}^2 \quad (1),$$

где n – минимальный объём выборки, у.е.; p – частота встречаемости признака, %; Z_{α}^2 – критическое значение Z стандартного нормального распределения, равное 1,64; Δ – значение ширины доверительного интервала, равное 0,1.

Диагностические процедуры осуществляли с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской декларации с дополнениями 2013 г., в гармонизации с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». От каждого законного представителя ребёнка, включённого в выборку, получено письменное информированное согласие на добровольное участие в обследовании.

Химико-аналитическое исследование крови на содержание марганца, никеля, свинца, хрома, бензола, толуола, о-, м-, п-ксилолов, фенола, формальдегида и хлороформа осуществляли в соответствии с действующими в Российской Федерации методическими указаниями: МУК 4.1.765-99⁸,

² Исследования выполнены в 2019 г. специалистами отдела химико-аналитических методов исследования ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь.

³ ГН 2.1.6.3492-17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений».

⁴ ГН 2.2.5.1315-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования».

⁵ СанПиН 2.4.2.2821-10 Санитарно-эпидемиологические требования к условиям и организации обучения в общеобразовательных учреждениях (утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29.12.2010 г. № 189).

⁶ Гигиеническая оценка напряжённости учебной деятельности обучающихся: Федеральные рекомендации по оказанию медицинской помощи обучающимся ФР РОШУМЗ-16-2015. М.: 2015. 18 с.

⁷ СанПиН 2.4.5.2409-08 Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования (утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 23.07.2008 г. № 45, зарегистрированным Минюстом России 07.08.2008 г., регистрационный № 12085).

⁸ Газохроматографический метод количественного определения предельных и ароматических углеводородов (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилол) в биосредах кровь: МУК 4.1.765-99. Определение химических соединений в биологических средах: Сб. метод. указаний. МУК 4.1.763-4.1.779-9. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. С. 24–32.

МУК 4.1.2108-06⁹, МУК 4.1.3230—14¹⁰, МУК 4.1.2111-06¹¹, МУК 4.1.2115-06¹². Оценку установленной концентрации химических веществ в крови детей группы наблюдения проводили относительно ½ нижнего предела обнаружения (нпо), согласно применяемым методикам и показателям у детей в группе сравнения.

Статистическую значимость различий переменных между группами наблюдения и сравнения определяли по критерию Манна—Уитни. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.

Выявление и оценку зависимости концентрации изучаемых химических веществ в крови от средней суточной концентрации в атмосферном воздухе или дозы, получаемой с питьевой водой, выполняли для каждого химического вещества, имеющего достоверные отклонения от показателя группы сравнения, на основании математической модели, описываемой уравнением вида:

$$y = b + ax \quad (2),$$

где y — концентрация химического вещества в крови, мг/дм³; x — средняя суточная концентрация/доза химического вещества при ингаляционном или пероральном поступлении, усреднённая на хроническую экспозицию с учётом частоты воздействия (350 дней/год) и продолжительности воздействия для детей (6 лет), мг/(кг · день); b — фоновый уровень концентрации химического вещества в крови, независимый от его экзогенного поступления, мг/дм³; a — удельное количество вещества, поступившего в кровь (кг · день)/дм³.

При установлении адекватной модели, отражающей исследуемую зависимость, повышенную концентрацию вещества в крови принимали в качестве маркера хронической экспозиции.

Для выделения приоритетных заболеваний нервной системы и органов пищеварения проводили анализ информации о заболеваниях детей (количество случаев), полученной по результатам комплексного объективного врачебного осмотра, удовлетворяющего критериям Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Учитывали достоверные различия в уровнях заболеваемости детей группы наблюдения и сравнения ($p \leq 0,05$); наличие достоверной связи заболевания с сочетанным воздействием изучаемых химических факторов окружающей и внутришкольной среды, образовательного процесса на основании расчёта отношения шансов (OR) и его 95%-го доверительного интервала (CI). Критериями наличия достоверной связи являлись $OR \geq 1$ и нижняя граница $CI > 1$ [20].

Перечень исследованных биохимических показателей негативных эффектов учитывал патогенез развития прогнозируемых заболеваний нервной системы и органов пищеварения у детей при сочетанном воздействии изучаемых факторов и позволил оценить состояние оксидантно-антиоксидантных процессов по содержанию малонового диальдегида (МДА) и общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови; процесс синаптической передачи нервных импульсов и нейрогенез — по уровню ионизированного

кальция в цельной крови, ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и нейротропина-3 в сыворотке крови; активность секреции в желудке — по уровню гастрина, пепсиногена I и пепсиногена II в сыворотке крови; выделительно-концентрационную функцию желчевыводящих путей — по содержанию билирубина общего и прямого, щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Исследование выполнено с использованием коммерческих тест-систем с помощью лабораторных средств измерения, включённых в Государственный реестр.

Для обоснования маркеров ответа проводили моделирование зависимости отклонения лабораторного показателя ответа относительно физиологической нормы от концентрации исследуемого вещества в крови или значения фактора образовательного процесса. Построение моделей выполняли отдельно для каждого показателя ответа методом нелинейного регрессионного анализа, позволяющего оценить параметры модели, описываемой уравнением вида:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x)}} \quad (3),$$

где p — вероятность отклонения лабораторного показателя ответа от физиологической нормы; x — концентрация исследуемого вещества в крови (мг/дм³) или значение фактора образовательного процесса ($y.e$); b_0 , b_1 — параметры математической модели, определяемые методом наименьших квадратов с применением пакетов прикладных программ по статистическому анализу данных (Statistica 10, SPSS, SAS и др.) и специальных программных продуктов с приложениями MS Office.

Оценку достоверности параметров и адекватности модели проводили на основании однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера ($F > 3,96$), коэффициенту детерминации (R^2) при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$ [21]. При установлении адекватной модели уровень биохимического показателя ответа принимали в качестве маркера негативного эффекта. Для каждого маркерного показателя выполняли моделирование зависимости «маркерный показатель ответа — негативный эффект (заболевание нервной системы и/или органов пищеварения)» по вышеуказанной формуле (2).

Результаты

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха на территории общеобразовательной организации с программой обучения по типу военной и физической подготовки показала превышения среднесуточных ПДК по фенолу до 1,3 ПДКс.с. (0,0075 мг/м³). Зарегистрировано постоянное присутствие формальдегида, никеля и хрома в среднем на уровне 0,0015 мг/м³, 0,000016 мг/м³ и 0,000044 мг/м³ соответственно, при этом превышений среднесуточных гигиенических нормативов не установлено (табл. 1).

Бензол, м-ксилол, марганец и свинец идентифицированы на уровне ниже предела определения. Оценить содержание толуола, о- и п-ксилолов не представляется возможным в связи с отсутствием для них установленных ПДКс.с. На территории общеобразовательной организации группы наблюдения средние концентрации фенола в атмосферном воздухе достоверно превышали в 2,9 раза аналогичный показатель на территории организации группы сравнения ($p = 0,008$).

Оценка качества воздуха внутри учебных помещений организации группы наблюдения показала превышения среднесуточных ПДК по формальдегиду — до 1,27 ПДКс.с. и фенолу — до 1,1 ПДКс.с. Бензол, м-ксилол, марганец, свинец, никель и хром идентифицированы ниже предела определения. Концентрация фенола и формальдегида в воздухе учебных помещений группы наблюдения превышала в 2,4–5,7 раза уровень данных показателей в учебных помещениях группы сравнения ($p = 0,005–0,020$).

⁹ Определение массовой концентрации фенола в биосредах (кровь): МУК 4.1.2108-06. Определение вредных веществ в биологических средах: Сб. метод. указаний. МУК 4.1.2102-4.1.2116-06. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. С. 74–85 с.

¹⁰ Методика измерений массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: МУК 4.1.3230-14. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2014. 122 с.

¹¹ Определение вредных веществ в биологических средах. Сборник методических указаний. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. С. 110–125.

¹² Определение вредных веществ в биологических средах. Сборник методических указаний. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. С. 162–174.

Таблица 1

Содержание химических веществ (мг/м³) в атмосферном воздухе и воздухе учебных помещений общеобразовательных организаций по данным среднесуточных натуральных замеров, 2019 г.

Вещество	ПДКс.с., мг/м ³	Общеобразовательное учреждение											
		с дополнительной программой физкультурно-спортивного направления						традиционной программы обучения					
		среднее значение		ошибка среднего		стандартное отклонение		среднее значение		ошибка среднего		стандартное отклонение	
		атмосфер. воздух	воздух учеб. п.	атмосфер. воздух	воздух учеб. п.	атмосфер. воздух	воздух учеб. п.	атмосфер. воздух	воздух учеб. п.	атмосфер. воздух	воздух учеб. п.	атмосфер. воздух	воздух учеб. п.
Фенол	0,006	0,0075	0,00632	0,000491	0,000256	0,00120	0,00063	0,0026	0,00183	0,0011	0,00117	0,00320	0,00286
Формальдегид	0,01	0,0015	0,01265	0,000546	0,002573	0,00134	0,00630	0,0004	0,00240	0,0001	0,00021	0,00043	0,00052
Бензол**	0,1	нпо	нпо	—	—	—	—	нпо	нпо	—	—	—	—
Толуол*	—	0,0061	0,00848	0,000892	0,002317	0,00219	0,00568	0,07857	0,09647	0,0166	0,02022	0,04979	0,04954
О-ксилол*	—	0,001983	0,00208	0,000316	0,000400	0,00077	0,00098	0,0188	0,02745	0,0079	0,00689	0,02374	0,01688
М-ксилол**	0,04	нпо	нпо	—	—	—	—	нпо	нпо	—	—	—	—
П-ксилол*	—	0,0021	0,00522	0,000354	0,001227	0,00087	0,00301	0,0222	0,0	0,0044	0,0	0,01328	0,0
Марганец**	0,001	нпо	нпо	—	—	—	—	нпо	нпо	—	—	—	—
Свинец**	0,0003	нпо	нпо	—	—	—	—	нпо	нпо	—	—	—	—
Никель	0,001	0,000016	нпо	0,000003	—	0,00001	—	0,000011	нпо	0,00001	—	0,00001	—
Хром	0,0015	0,000044	нпо	0,000007	—	0,00002	—	0,000031	нпо	0,00001	—	0,00002	—

Примечание. * – Вещества, для которых отсутствует ПДКс.с.; ** – вещества, все значения для которых ниже предела определения (нпо).

Качество питьевой воды из распределительной сети системы центрального хозяйственно-питьевого водоснабжения организаций группы наблюдения и сравнения соответствовало гигиеническим нормативам исследуемых химических веществ.

Установлены статистически достоверные различия содержания свинца и хрома в крови детей группы наблюдения относительно показателей у детей в группе сравнения. Кратность превышения составила 1,4–2,4 раза ($p = 0,0001–0,0002$) (табл. 2).

Средняя концентрация бензола, п-, м-ксилола и фенола в крови детей группы наблюдения в 1,2–1,5 раза выше аналогичных показателей в крови детей группы сравнения

($p = 0,0001–0,0010$). Кратность различий частоты регистрации проб с повышенным содержанием металлов в крови детей группы наблюдения относительно группы сравнения составила до 1,3 раза, ароматических углеводородов – до 1,6 раза. Из 11 анализируемых химических факторов получены адекватные модели зависимости, отражающие тенденцию увеличения содержания фенола в крови при повышении концентрации в атмосферном воздухе и воздухе внутри учебных помещений. Установлена зависимость содержания фенола в крови от его концентрации в атмосферном воздухе ($R^2 = 0,17$; $p = 0,0001$), описываемая уравнением вида: $y = 0,007 + 1,096x$ (область определения модели [0,00001; 0,0071], мг/дм³); содержания фенола в крови от его концентрации в воздухе внутри

Таблица 2

Содержание химических веществ в крови школьников

Вещество	Группа наблюдения, $n = 34$		Группа сравнения, $n = 26$		Достоверность различий средних между группами, $p \leq 0,05$
	среднее значение \pm стандартное отклонение, мг/дм ³	частота регистрации проб с повышенным содержанием вещества в крови детей относительно ½ нпо, %	среднее значение \pm стандартное отклонение, мг/дм ³	частота регистрации проб с повышенным содержанием вещества в крови детей относительно ½ нпо, %	
Марганец	0,012 \pm 0,0047	56,2	0,010 \pm 0,0025	39,4	0,363
Никель	0,008 \pm 0,0059	76,9	0,005 \pm 0,0016	63,2	0,408
Свинец	0,0572 \pm 0,0217	62,0	0,0234 \pm 0,0091	59,0	0,0001
Хром	0,0074 \pm 0,0023	26,0	0,0053 \pm 0,0043	19,7	0,0002
Бензол	0,0010 \pm 0,0001	39,0	0,0007 \pm 0,0001	37,3	0,0001
О-ксилол	0,0019 \pm 0,0011	27,0	0,0013 \pm 0,0010	22,5	0,057
П-, м-ксилол	0,00015 \pm 0,0002	6,0	0,00010 \pm 0,0002	5,9	0,0010
Толуол	0,00068 \pm 0,0003	28,0	0,00054 \pm 0,0005	18,0	0,899
Фенол	0,0160 \pm 0,0019	36,0	0,0136 \pm 0,002	6,0	0,0001
Формальдегид	0,0219 \pm 0,0091	6,0	0,0305 \pm 0,0072	1,7	0,00004
Хлороформ	0,00020 \pm 0,0001	8,0	0,00036 \pm 0,0002	7,9	0,0003

Таблица 3

Гигиеническая оценка факторов учебной нагрузки группы наблюдения и сравнения на соответствие требованиям СанПиН 2.4.2.2821-10

Фактор учебной нагрузки	Группа наблюдения	Группа сравнения
Начало занятий и сменность обучения	Соответствует	Соответствует
Равномерность распределения учебной нагрузки в течение недели	Не соответствует	Соответствует
Длительность перерыва малых перемен	Соответствует	Не соответствует
Длительность перерыва между сменами	Соответствует	Не соответствует
Продолжительность уроков	Соответствует	Соответствует
Объём образовательной нагрузки	Соответствует	Соответствует
Чередование различных по сложности предметов в течение дня	Не соответствует	Соответствует
Максимально допустимая аудиторная недельная нагрузка и общий объём нагрузки в течение дня	Не соответствует	Соответствует
Распределение учебной нагрузки в течение недели	Не соответствует	Соответствует
Длительность перерыва между основными и факультативными занятиями	Не соответствует	Соответствует
Организация физкультурно-оздоровительных занятий	Соответствует	Соответствует
Использование в учебном процессе технических средств обучения	Соответствует не во всех классах	Соответствует не во всех классах
Продолжительность каникул	Соответствует	Соответствует

учебных помещений ($R^2 = 0,17$; $p = 0,0001$): $y = 0,006 + 1,4318x$ (область определения модели $[0,00001; 0,0070]$, мг/дм³). Установленная связь между факторными переменными соответствует абсолютному уровню статистической значимости, что позволило обосновать концентрацию фенола в крови выше 0,014 мг/дм³ в качестве маркера ингаляционной экспозиции.

Анализ режима образовательного процесса начального общего образования в группах наблюдения и сравнения позволил установить, что из 13 факторов учебной нагрузки 8 факторов (равномерность распределение учебной нагрузки в течение недели, длительность перерыва малых перемен, длительность перерыва между сменами, максимально допустимая аудиторная недельная нагрузка и общий объём нагрузки в течение дня, длительность перерыва между основными и факультативными занятиями, чередование различных по сложности предметов в течение дня, использование в учебном процессе технических средств обучения) не соответствовали требованиям СанПиН 2.4.2.2821-10 (табл. 3).

У школьников группы наблюдения установлено, что наибольший объём учебной нагрузки приходится на понедельник, а менее занятыми днями учебной недели являются вторник и среда. Это свидетельствует о неравномерности распределения учебной и повышенной максимально допустимой аудиторной нагрузки в течение недели, что не соответствует требованиям п. 10.11 СанПиН 2.4.2.2821-10. Наиболее трудные предметы (математика, русский язык) для обучающихся 1-х классов проводятся на втором уроке только в пятницу, а в другие дни один из трудных предметов (русский язык) проводится на 1-м уроке, а математика – на 3-м, что не соответствует п. 10.8 СанПиН 2.4.2.2821-10. Длительность перерыва между началом факультативных занятий и последним уроком у школьников группы наблюдения составляет 20–30 мин, что не соответствует требованиям п. 10.6 СанПиН 2.4.2.2821-10, регламентирующим продолжительность перерыва не менее 45 мин. Анализ использования технических средств обучения (ТСО) показал, что на уроках преподаватели чаще всего осуществляли показ статических или динамических изображений на экранах отражённого свечения – проекторах. Работа на компьютерах и индивидуальных планшетах не проводилась. В течение одной учебной недели в 1-м классе у детей группы наблюдения проведён 21 урок, на 13 из которых работа с ТСО не

предусматривалась, на 8 уроках проводилась демонстрация презентации до 10 мин от длительности урока, что соответствует рациональному использованию ТСО. В 4-м классе из 23 проведённых уроков на 8 работа с ТСО не предусмотрена. На 13 уроках осуществлялся показ статических или динамических изображений на проекторах в течение времени, предусмотренного п. 10.18 СанПиН 2.4.2.2821-10; на 2 уроках ТСО использованы недостаточно рационально, так как работа с данными видами средств осуществлялась в течение 18–20 мин, что частично не соответствует п. 10.18 СанПиН 2.4.2.2821-10. В группе сравнения практически все факторы образовательного процесса за исключением длительности перерыва малых перемен и между сменами использования ТСО в 1-х классах соответствовали требованиям, представленным в нормативном документе.

Гигиеническая оценка факторов напряжённости учебного процесса показала, что в четвёртых классах группы наблюдения и группы сравнения происходит постепенное увеличение нагрузки учебного процесса относительно первых классов (табл. 4).

Таблица 4

Гигиеническая оценка факторов напряжённости учебного процесса

Показатель напряжённости	Группа наблюдения		Группа сравнения	
	1-й класс	4-й класс	1-й класс	4-й класс
Интеллектуальные нагрузки	2,0 ± 0,1	2,3 ± 0,1**	1,9 ± 0,1	2,7 ± 0,1
Сенсорные нагрузки	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,6 ± 0,1
Эмоциональные нагрузки	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,1**	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1
Монотонность нагрузок	1,8 ± 0,1*	2,1 ± 0,1**	2,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1
Режим работы	2,3 ± 0,1*	2,3 ± 0,1**	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,1

Примечание. * – Достоверность различий между показателями в 1-х классах группы наблюдения и сравнения, $p \leq 0,05$; ** – достоверность различий между показателями в 4-х классах группы наблюдения и сравнения, $p \leq 0,05$.

Связь заболеваний нервной системы и органов пищеварения у школьников, подвергающихся сочетанному воздействию факторов окружающей среды и образовательного процесса

Код болезни по МКБ-10	Класс болезни	Частота встречаемости заболеваний, %		Отношение шансов (OR)	Доверительный интервал (CI) 95%
		школьники дополнительной программы обучения физкультурно-спортивного направления, n = 86	школьники традиционной системы обучения, n = 78		
G90-99	Болезни нервной системы	91,2*	70,2	3,90	1,39–10,96
K00-93	Болезни органов пищеварения	92,4*	65,7	5,89	2,08–16,68

Примечание. * – показатель в группе наблюдения достоверно отличается от показателя в группе сравнения при $p \leq 0,05$.

В 1-х классах группы наблюдения монотонность нагрузок в 1,5 раза ниже относительно данного показателя в группе сравнения ($p = 0,0001$), а напряжённость режима работы, напротив, в 1,5 раза выше ($p = 0,0001$). В 4-м классе группы наблюдения напряжённость учебного процесса по эмоциональным нагрузкам, их монотонности и режиму работы выше в 1,2–1,5 раза относительно аналогичных показателей в группе сравнения ($p = 0,0001$). Значение интеллектуальных нагрузок в 4-х классах группы наблюдения в 1,2 раза ниже относительно группы сравнения ($p = 0,0001$). На основании сравнительной оценки напряжённости учебной деятельности требованиям ФР РОШУМЗ-16-2015 не соответствуют 4 фактора: интеллектуальные нагрузки, эмоциональные нагрузки, монотонность нагрузок и режим работы, достоверно отличающиеся в группах наблюдения и сравнения.

Анализ заболеваемости всех школьников 1-х и 4-х классов свидетельствует, что у детей, обучающихся в школе с дополнительной программой физкультурно-спортивного направления, заболевания со стороны нервной системы или органов пищеварения диагностированы в 1,3–1,4 раза чаще, чем у школьников традиционной начальной школы ($p = 0,01–0,03$) (табл. 5). Связь с сочетанным воздействием факторов окружающей и внутришкольной среды, образовательного процесса установлена как для класса болезней нервной системы, так и для органов пищеварения. У школьников, обучающихся по физкультурно-спортивному направлению, вероятность заболеть нозоформами болезней данных классов в 3,9–5,9 раза выше, чем у детей традиционной системы обучения.

Выявлена прямая зависимость развития у школьников заболеваний нервной системы и органов пищеварения от содержания фенола в крови и воздействия интеллектуальных, эмоциональных и монотонных нагрузок, продолжительность непрерывного использования ТСО ($R^2 = 0,26–0,98$; $-0,01 \leq b_0 \leq -3,85$; $1,04 \leq b_1 \leq 23,70$; $p = 0,0001$) (табл. 6).

На основании полученных зависимостей такие факторы образовательного процесса, как интеллектуальные, эмоциональные нагрузки, монотонность нагрузок и продолжительность непрерывного использования ТСО, обоснованы в качестве

маркерных показателей негативного эффекта в виде заболеваний нервной системы и органов пищеварения.

Анализ изменений лабораторных показателей, характеризующих негативные эффекты со стороны нервной системы и органов пищеварения, показал, что у детей группы наблюдения установлено повышение уровня МДА в плазме крови относительно аналогичного показателя в группе сравнения ($p = 0,0009$). При этом обращает на себя внимание достоверное повышение среднего уровня АОА в плазме крови в ответ на усиление свободно-радикального окисления относительно аналогичного показателя у детей в группе сравнения ($p = 0,011$).

У школьников группы наблюдения зарегистрировано повышение ионизированного кальция в плазме крови относительно верхней границы физиологической нормы и аналогичного показателя в группе сравнения ($p = 0,0001–0,006$). Обращает на себя внимание повышенная в 2 раза частота регистрации проб с увеличенным уровнем ионизированного кальция в группе наблюдения (78,6%) относительно группы сравнения (38,5%, $p = 0,002$). Установлены достоверные причинно-следственные связи между повышенным уровнем ионизированного кальция в плазме крови и повышенным уровнем фенола в крови ($R^2 = 0,15$; $b_0 = -3,25$; $b_1 = 32,79$; $p = 0,007$), увеличением продолжительности непрерывного использования ТСО ($R^2 = 0,12$; $b_0 = -0,25$; $b_1 = 0,47$; $p = 0,0001$). Зарегистрировано повышение в 1,2 раза уровня АХЭ в сыворотке крови школьников группы наблюдения относительно аналогичного показателя в группе сравнения ($p = 0,032$). Наблюдалось увеличение частоты регистрации проб с повышенным уровнем АХЭ в группе наблюдения относительно группы сравнения до 6 раз. Установлены достоверные зависимости между повышением уровня АХЭ в сыворотке крови и уровня фенола в крови ($R^2 = 0,37$; $b_0 = -5,22$; $b_1 = 89,14$; $p = 0,0001$) и между интеллектуальными, эмоциональными нагрузками, монотонностью, продолжительностью непрерывного использования ТСО ($R^2 = 0,11–0,45$; $-2,59 \leq b_0 \leq -4,49$; $0,74 \leq b_1 \leq 2,02$; $p = 0,0001$). Установлена тенденция к снижению в 1,6 раза уровня нейротрпина-3 в сыворотке крови у детей группы наблюдения относительно

Вероятность развития заболеваний со стороны нервной системы и органов пищеварения у школьников при сочетанном воздействии разнородных факторов

Маркер экспозиции	Маркер эффекта	Параметр модели «маркер экспозиции – биомаркер эффекта»			Достоверность модели ($p \leq 0,05$)
		b_0	b_1	R^2	
Фенол в крови	Болезни нервной системы	-0,01	23,70	0,26	0,0001
Интеллектуальные нагрузки	и органов пищеварения (МКБ-10: G90-99 и K00-93)	-3,85	1,57	0,94	0,0001
Монотонность нагрузок		-3,54	1,57	0,97	0,0001
Эмоциональные нагрузки		-3,53	2,36	0,96	0,0001
Продолжительность непрерывного использования технических средств обучения		-2,25	1,04	0,98	0,0001

но группы сравнения ($p = 0,022$). Доказаны достоверные причинно-следственные связи между снижением уровня нейротропина-3 в сыворотке крови и повышением фенола в крови ($R^2 = 0,69$; $b_0 = -1,55$; $b_1 = 184,21$; $p = 0,0001$) и между эмоциональными нагрузками и монотонностью нагрузок ($R^2 = 0,16-0,41$; $-2,09 \leq b_0 \leq -6,23$; $0,27 \leq b_1 \leq 3,46$; $p = 0,0001-0,019$).

О нарушении выделительно-концентрационной функции желчевыводящих путей свидетельствует снижение в 1,3–1,4 раза уровня общего и прямого билирубинов соответственно в сыворотке крови школьников группы наблюдения относительно группы сравнения ($p = 0,007-0,047$), а также повышение в 1,2 раза пепсиногена I в сыворотке крови ($p = 0,049$). При этом частота регистрации проб с повышенным уровнем пепсиногена I составила 22,5% случаев при отсутствии таковых в группе сравнения ($p = 0,010$). Установлена причинно-следственная связь между повышенным уровнем пепсиногена I в сыворотке крови и повышенным содержанием фенола в крови ($R^2 = 0,89$; $b_0 = -6,43$; $b_1 = 184,73$; $p = 0,0001$); между повышенным уровнем пепсиногена I в сыворотке крови и интеллектуальными и эмоциональными нагрузками, монотонностью нагрузок, продолжительностью непрерывного использования ТСО ($R^2 = 0,36-0,95$; $-2,42 \leq b_0 \leq -3,05$; $0,34 \leq b_1 \leq 1,11$; $p = 0,00001$).

В результате моделирования зависимости «биомаркер эффекта – негативный эффект» установлены достоверные вероятности развития заболеваний, ассоциированные с повышенным уровнем АХЭ и пепсиногена I в сыворотке крови ($R^2 = 0,71-0,90$; $-0,38 \leq b_0 \leq -4,38$; $0,03 \leq b_1 \leq 0,09$; $p = 0,00001$).

Обсуждение

В ходе выполнения исследований показано, что на территории общеобразовательной организации с программой обучения физической и военной подготовки в атмосферном воздухе содержится фенол на уровне до 1,3 ПДКс.с., стабильно присутствуют формальдегид, никель и хром на уровне 0,02–0,3 ПДКс.с. В воздухе учебных помещений содержание формальдегида и фенола составляет до 1,2 ПДКс.с.

У экспонированных школьников содержание свинца, хрома и фенола в крови в 1,4–2,4 раза выше относительно значения аналогичных показателей в группе сравнения ($p = 0,0001-0,0002$). На основании установленной достоверной зависимости повышенная концентрация фенола в крови обоснована в качестве маркера ингаляционной экспозиции.

Гигиеническая оценка напряжённости учебной деятельности, анализ организации обучения школьников начального общего образования общеобразовательных организаций с реализацией различных образовательных программ, а также установленные зависимости вероятности развития у школьников заболеваний нервной системы и органов пищеварения при сочетанном воздействии факторов окружающей и внутришкольной среды, образовательного процесса дали возможность обосновать следующие маркерные показатели факторов учебной нагрузки: использование в учебном процессе технических средств обучения, интеллектуальные и эмоциональные нагрузки, монотонность нагрузок.

Установленные изменения биохимических показателей у школьников, обучающихся по дополнительной программе по типу физической и военной подготовки, относительно аналогичных у школьников традиционной системы обучения согласуются с результатами исследований ряда авторов, опубликованных в аналогичных работах по изучению сочетанного воздействия факторов химической природы и учебного процесса [17, 22]. Так, повышенный уровень МДА в плазме крови у школьников может свидетельствовать о нарушении структурно-функционального состояния биомембран клеток в результате усиления окислительной модификации белков [23, 24]. Данный процесс способствует уве-

личению мембранной проницаемости для ионов кальция, о чём свидетельствует повышение уровня ионизированного кальция в плазме крови школьников группы наблюдения относительно верхней границы физиологической нормы и аналогичного показателя в группе сравнения. Выявленный пониженный уровень магния в сыворотке крови школьников может говорить о тенденции к нарушению электрической активности нейронов и передачи нервных импульсов в нейромышечных синапсах [25], а повышение уровня АХЭ, по данным научной литературы, свидетельствует об оперативном обеспечении синаптической пластичности процесса передачи возбуждения и инициации адгезии с последующим развитием межнейрональных коммуникаций [26]. Снижение уровня нейротропина-3 может указывать на угнетение синтеза синаптических белков, поддерживающих трансляционные процессы на уровне ядерного аппарата нейронов, приводя к нарушению нейротрофичности [27].

На основании установленных последовательных зависимостей «маркер экспозиции – маркер ответа – негативный эффект» в качестве биомаркеров коморбидности заболеваний у школьников при сочетанном воздействии фенола, интеллектуальных, эмоциональных и монотонных нагрузок, продолжительности непрерывного использования ТСО обоснованы два показателя: АХЭ и пепсиноген I в сыворотке крови.

Установленная система причинно-следственных связей «сочетанное воздействие химических факторов окружающей и внутришкольной среды, образовательного процесса – изменение уровня показателей – вероятность возникновения негативных эффектов коморбидности заболеваний нервной системы и органов пищеварения» позволила прогнозировать увеличение общей заболеваемости болезнями нервной системы и органов пищеварения у детей при сохранении существующей аэрогенной экспозиции и учебной нагрузки (уровень дополнительных случаев – порядка 300 в год).

Комплекс профилактических мероприятий, направленный на минимизацию рисков развития коморбидности заболеваний нервной системы и органов пищеварения у детей школьного возраста при сочетанном воздействии химических факторов окружающей, внутришкольной среды учебных помещений и образовательного процесса, должен включать:

- коррекцию рациона питания для ускорения процессов биотрансформации и элиминации фенола техногенного происхождения, стимуляции естественных механизмов восстановления функции нервных тканей и предотвращения возникновения процессов брожения пищевыми продуктами за счёт минимизации механической, химической и термической нагрузки на органы пищеварения;
- оптимизацию интеллектуальных нагрузок за счёт распределения в течение урока интенсивности умственной деятельности, возможного увеличения времени на выполнение заданий повышенной сложности, дозированного подбора простых и сложных заданий на уроках, обучения учащихся владеть навыками рациональной организации интеллектуального труда и свободного времени;
- оптимизацию монотонности нагрузок за счёт смены видов учебной деятельности и их средней продолжительности на уроке, рациональной организации двигательного режима (чередование позы учащихся на уроке, физкультминутки, продолжительность перемен);
- оптимизацию эмоциональных нагрузок за счёт создания положительного эмоционального фона на уроке и использования методов эмоциональной разрядки (улыбка, музыкальная минутка и др.);
- оптимизацию продолжительности непрерывного использования ТСО в соответствии с требованиями, изложенными в п. 10.18 СанПиН 2.4.2.2821-10;
- привлечение невролога и гастроэнтеролога для исключения коморбидности заболеваний нервной системы и органов пищеварения при проведении диспансерного наблюдения за детьми начального школьного возраста.

Заключение

На основании установленной последовательной непрерывной логической цепочки связей «маркер экспозиции – маркер эффекта – негативный эффект» в качестве биомаркеров коморбидности заболеваний нервной системы и органов пищеварения у школьников с различными программами обучения при сочетанном воздействии фенола, интеллектуальных, эмоциональных и монотонных на-

грузок, продолжительности непрерывного использования ТСО обоснованы АХЭ и пепсиноген I в сыворотке крови. Установленные факторы химической нагрузки и образовательного процесса, а также обоснованные биомаркеры коморбидности необходимо учитывать при разработке мероприятий, направленных на минимизацию рисков развития коморбидности заболеваний нервной системы и органов пищеварения при сочетанном воздействии разнородных факторов.

Литература

(п.п. 5, 6, 11, 13, 23 см. References)

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Иванова А.А., Терлецкая Р.Н., Косова С.А. Тенденции заболеваемости и состояния здоровья детского населения Российской Федерации. *Российский педиатрический журнал*. 2012; 15(6): 4–9.
2. Писарева А.Н. Образ жизни и поведенческие факторы риска формирования здоровья школьников. *Медицинский альманах*. 2017; (2): 49–52.
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». М.; 2019.
4. Беляков В.А., Васильев А.В. Влияние загрязненного атмосферного воздуха на физическое развитие детей. *Гигиена и санитария*. 2003; 82(4): 33–4.
7. Иванов Д.О., Орел В.И. Современные особенности здоровья детей мегаполиса. *Медицина и организация здравоохранения*. 2016; 1(1): 6–11.
8. Дременкова Ю.Е. Гигиенические особенности организации учебного процесса в общеобразовательных учреждениях гуманитарного профиля. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2006; 14(1): 88–92.
9. Амгалан Г., Погорелова И.Г. Школьная среда и факторы риска влияющие на физическое развитие и здоровье обучающихся [обзорная статья]. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015; (1-4): 8–12.
10. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Лужецкий К.П., Маклакова О.А., Землянова М.А., Долгих О.В. и соавт. Риск-ассоциированные нарушения здоровья учащихся начальных классов школьных образовательных организаций с повышенным уровнем интенсивности и напряженности учебного процесса. *Анализ риска здоровью*. 2017; (1): 66–83. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.1.08>
12. 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; 95(6): 552–8. <https://doi.org/10.18821/0016-99002016-95-6-552-558>
14. Савина А.А., Леонов С.А., Сон И.М., Фейгинова С.И. Вклад отдельных возрастных групп населения в формирование общей заболеваемости по данным обращаемости в федеральных округах Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2018; (3): 1–13. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2018-61-3-1>
15. Иванов Д.О., Орел В.И. Современные особенности здоровья детей мегаполиса. *Медицина и организация здравоохранения*. 2016; 1(1): 6–11.
16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(3): 63–80.
17. Сетко И.М., Сетко Н.П. Современные проблемы состояния здоровья школьников в условиях комплексного влияния факторов среды обитания. *Оренбургский медицинский вестник*. 2018; VI(2): 4–13.
18. Шашель В.А., Подпорина Л.А., Панеш Г.Б., Пономаренко Д.С., Добряков П.Е. Возрастные особенности вегетативного статуса у детей с синдромом вегетативной дистонии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(4): 169–72. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-169-172>
19. Койчубекоев Б.К., Сорокина М.А., Мхитарян К.Э. Определение размера выборки при планировании научного исследования. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; (4): 71–4.
20. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины*. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера; 1998.
21. Гланц С.А. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ. М.: Практика; 1999.
22. Ошева Л.В., Штина И.Е., Валина С.Л. Сравнительная характеристика заболеваемости учащихся общеобразовательных учреждений с различной интенсивностью учебного процесса. В кн.: *Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей»*. Пермь; 2018: 378–83.
24. Луцкий М.А., Земсков А.М., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П. Формирование окислительного стресса, одного из звеньев сложного патогенеза социально значимых заболеваний нервной системы – инсульта и рассеянного склероза. *Фундаментальные исследования*. 2014; (10-5): 924–9.
25. Луцкий М.А., Лушникова Ю.П., Куксова Т.В., Смелянец М.А. Свободнорадикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма. *Успехи современного естествознания*. 2014; (12): 24–8.
26. Петров К.А., Харламова А.Д., Никольский Е.Е. Холинэстеразы: взгляд нейробиолога. *Гены и Клетки*. 2014; 9(3-2): 160–7.
27. Гомазков О.А. Нейротрофины: терапевтический потенциал и концепция «мнинепептидов». *Нейрохимия*. 2012; 29(3): 189–99.

References

1. Baranov A.A., Al'bitskiy V.Yu., Ivanova A.A., Terletskaia R.N., Kosova S.A. Trends and the health status of the child population of the Russian Federation. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2012; 15(6): 4–9. (in Russian)
2. Pisareva A.N. Way of life and conduct risk factors of forming health of schoolchildren. *Meditsinskiy al'manakh*. 2017; (2): 49–52. (in Russian)
3. State report «On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018». Moscow; 2019. (in Russian)
4. Belyakov V.A., Vasil'ev A.V. Impact of polluted ambient air on the physical development of children. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2003; 82(4): 33–4. (in Russian)
5. Oliveira M., Slezakova K., Delerue-Matos C., Pereira M.C., Morais S. Assessment of air quality in preschool environments (3–5 years old children) with emphasis on elemental composition of PM 10 and PM 2.5. *Environ. Pollut.* 2016; 214: 430–9. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.04.046>
6. Tan S.Y., Praveena S.M., Abidin E.Z., Cheema M.S. Heavy metal quantification of classroom dust in school environment and its impacts on children health from Rawang (Malaysia). *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2018; 25(34): 34623–35. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3396-x>
7. Ivanov D.O., Orel V.I. The modern features of health of children of the metropol. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2016; 1(1): 6–11. (in Russian)
8. Dremenkova Yu.E. The peculiarities of the organisation of the teaching process in educational institutions providing general education of humanist profile. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2006; 14(1): 88–92. (in Russian)
9. Amgalan G., Pogorelova I.G. The school environment and the risk factors affecting physical development and health of students [review article]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2015; (1-4): 8–12. (in Russian)
10. Zaytseva N.V., Ustinova O.Yu., Luzhetskii K.P., Maklakova O.A., Zemlyanova M.A., Dolgikh O.V., et al. Risk-associated health disorders occurring in junior schoolchildren who attend schools with higher stress and intensity of educational process. *Analiz riska zdorov'yu*. 2017; (1): 66–83. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.1.08> (in Russian)
11. Camilleri M., Bharucha A.E. Disturbances of gastrointestinal motility and the nervous system. In: Aminoff M.J. *Neurology and General Medicine*. New York: Elsevier; 2014: 255–71. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-407710-2.00014-x>
12. Kuchma V.R., Efimova N.V., Tkachuk E.A., Myl'nikova I.V. Hygienic assessment of the overwroughtness of educational activity in schoolchildren of 5–10 classes of secondary schools. *Gigiena i Sanitariya*

- (*Hygiene and Sanitation, Russian journal*). 2016; 95(6): 552–8. <https://doi.org/10.18821/0016-99002016-95-6-552-558> (in Russian)
13. Arai E., Arai M., Uchiyama T., Higuchi Y., Aoyagi K., Yamanaka Y., et al. Subthalamic deep brain stimulation can improve gastric emptying in Parkinson's disease. *Brain*. 2012; 135(Pt. 5): 1478–85. <https://doi.org/10.1093/brain/aws086>
 14. Savina A.A., Leonov S.A., Son I.M., Feyginova S.I. Contribution of individual age groups in prevalence based on care seeking data in the federal districts of the Russian Federation. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2018; (3): 1–13. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2018-61-3-1> (in Russian)
 15. Ivanov D.O., Orel V.I. The modern features of health of children of the metropolis. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2016; 1(1): 6–11. (in Russian)
 16. Ivashkin V.T., Maev I.V., Shul'pekova Yu.O., Baranskaya E.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018; 28(3): 63–80. (in Russian)
 17. Setko I.M., Setko N.P. Modern problems of health status of schoolchildren in conditions of integrated influence of factors of environment. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik*. 2018; VI(2): 4–13. (in Russian)
 18. Shashel' V.A., Podporina L.A., Panesh G.B., Ponomarenko D.S., Dobryakov P.E. Age-related aspects of vegetative status in children with vegetative dystonia syndrome. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2017; 24(4): 169–72. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-169-172> (in Russian)
 19. Koychubekov B.K., Sorokina M.A., Mkhitarian K.E. Sample size determination in planning of scientific research. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014; (4): 71–4. (in Russian)
 20. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. *Clinical Epidemiology. The Essentials*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
 21. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. New-York: McGraw-Hill; 1994.
 22. Osheva L.V., Shtina I.E., Valina S.L. Comparative characteristics of the incidence of students in educational institutions with different intensity of the educational process. In: *Materials of the VIII All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation «Actual Issues of Risk Analysis in Ensuring Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population and Protection of Consumer Rights»*. [Materialy VIII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy analiza riska pri obespechenii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya i zashchity prav potrebitel'ey»]. Perm': 2018: 378–83. (in Russian)
 23. Halliwell B., Packer L., Prilipko L., Christen Y. Reactive oxygen species and the central nervous system. in: Packer L., Prilipko, L., eds. *Free Radical in the Brain*. Berlin: Springer; 1992: 21–40. https://doi.org/10.1007/978-3-642-77609-0_2
 24. Lutskiy M.A., Zemskov A.M., Smelyanets M.A., Lushnikova Yu.P. Formation of oxidative stress, a component of the complex pathogenesis of the socially significant diseases of the nervous system – stroke and multiple sclerosis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; (10-5): 924–9. (in Russian)
 25. Lutskiy M.A., Lushnikova Yu.P., Kuksova T.V., Smelyanets M.A. Lipid and protein free-radical oxidation as a universal vital process of the organism. *Uspekhi sovremenogo estestvoznaniya*. 2014; (12): 24–8. (in Russian)
 26. Petrov K.A., Kharlamova A.D., Nikol'skiy E.E. Cholinesterases: the opinion of neurophysiologist. *Geny i Kletki*. 2014; 9(3-2): 160–7. (in Russian)
 27. Gomazkov O.A. Neurotrophins: the therapeutic potential and concept of minipeptides. *Neyrokhimiya*. 2012; 6(3): 163–72.