

Методы гигиенических исследований

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 614.7:616-092.11:575.08

Шур П.З.¹, Шляпников Д.М.¹, Костарев В.Г.², Кирьянов Д.А.¹, Долгих О.В.¹, Лужецкий К.П.¹

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ ВАРИАЦИЙ ГЕНОВ КАК ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

¹ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, 614045, Пермь;
²Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, 614016, Пермь

Введение. В качестве показателей индивидуальной чувствительности можно рассматривать биологические характеристики организма, в том числе генетический статус. Данные показатели чувствительности могут быть использованы в оценке риска здоровью, если показана вероятность развития нарушений под воздействием факторов среды обитания и доказана их причинно-следственная связь с экспозицией этих факторов. **Материал и методы.** Для выявления индикаторных показателей индивидуальной чувствительности к формированию риска здоровью в условиях воздействия факторов окружающей и производственной среды предложено последовательно осуществлять идентификацию контингентов, факторов риска и их вероятных эффектов; оценку экспозиции факторов риска, в том числе с применением маркеров экспозиции; генетическое тестирование контингентов риска; установление причинно-следственной связи вероятных эффектов (ответов) с экспозицией этих факторов; моделирование зависимости вероятных эффектов (ответов) от экспозиции исследуемых факторов для субпопуляций с различными показателями чувствительности; характеристику риска здоровью с оценкой дополнительной вероятности (частоты) исследуемых эффектов (ответов) в субпопуляции с показателями чувствительности.

Результаты. В ходе апробирования предложенных методических подходов установлено, что можно использовать вариацию СТ гена FAS как показатель индивидуальной чувствительности к развитию болезней верхних дыхательных путей при ингаляционном воздействии ванадия, вариацию AG гена HTR2A – как показатель индивидуальной чувствительности к формированию избыточности питания при пероральном воздействии хлороформа, гетерозиготный вариант СТ гена MTHFR – как индикаторный показатель индивидуальной чувствительности к формированию патологии системы кровообращения (гипертензии) под воздействием шума. Предложенные методические подходы к оценке индивидуального риска здоровью, связанного с экспозицией факторов среды обитания, позволяют уточнить результаты расчёта оценки риска здоровью для индивидуумов с вариациями генотипа, обуславливающими повышенную индивидуальную чувствительность.

Ключевые слова: оценка риска; вариации генов; показатели индивидуальной чувствительности.

Для цитирования: Шур П.З., Шляпников Д.М., Костарев В.Г., Кирьянов Д.А., Долгих О.В., Лужецкий К.П. Методические подходы к применению вариаций генов как показателей чувствительности при оценке риска здоровью. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(4): 369-374. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-4-369-374>

Для корреспонденции: Шур Павел Залманович, доктор мед. наук, уч. секретарь ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, 614045, Пермь. E-mail: shur@fcrisk.ru

Shur P.Z.¹, Shlyapnikov D.M.¹, Kostarev V.G.², Kiryanov D.A.¹, Dolgikh O.V.¹, Luzhetskiy K.P.¹

METHODICAL APPROACHES TO THE APPLICATION OF GENES VARIATIONS AS INDICES OF SUSCEPTIBILITY IN THE HEALTH RISK ASSESSMENT

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

²Administration of the Federal Supervision Service for Consumer's Rights Protection and Human Welfare in the Perm Region, Perm 614016, Russian Federation

The biological characteristics of the organism, including the genetic status, can be taken as the indices of the individual susceptibility. These susceptibility indices can be applied in the health risk assessment if there is shown the probability of the development of disorders induced by the exposure to environmental factors and if their cause-and-effect relationship with the exposure of these factors is proved. To distinguish the indices values of the individual susceptibility to the health risk formation in conditions of the exposure to the environmental and occupational factors it is proposed to perform consecutive identification of the contingents, risk factors and their probable effects; evaluation of the exposure of risk factors, including the use of exposure markers; genetic testing of the risk contingents; the establishment of a cause-effect relation of the likely effects (responses) with the exposure of these factors; modeling of the dependence of the probable effects (responses) on the exposure of the studied factors for subpopulations with different susceptibility indices; the characteristics of the health risk with an assessment of the additional probability (frequency) of the studied effects (responses) in subpopulation with susceptibility indices. When testing the proposed methodological approaches it was established that it is possible to use the CT gene variation FAS as an index of the individual susceptibility to the development of diseases of the upper respiratory tract with inhalation exposure to vanadium, AG gene variation HTR2A index of the individual susceptibility to the forming of feeding redundancy in peroral exposure to chloroform, CT heterozygote gene variation MTHFR index value of the individual susceptibility to the forming of the pathology of the circulatory system (hypertension) under exposure to the noise. The proposed

methodological approaches for the assessment of the individual health risk associated with the exposure to the environmental factors allow more exactly defining the results of the health risk assessment for the individuals with genotype variations that do the conditioning of the excessive individual susceptibility.

Key words: *risk assessment; genes variation; indices of individual sensitivity.*

For citation: Shur P.Z., Shlyapnikov D.M., Kostarev V.G., Kiryanov D.A., Dolgikh O.V., Luzhetskii K.P. Methodical approaches to the application of genes variations as indices of susceptibility in the health risk assessment. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(4): 369-374. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-4-369-374>

For correspondence: Pavel Z. Shur, MD, Ph.D., DSci., academic secretary of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: root@fcrisk.ru

Information about authors:

Shur P.Z., <http://orcid.org/0000-0001-5171-3105>; Shlyapnikov D.M. <http://orcid.org/0000-0002-3532-3630>; Kostarev V.G. <http://orcid.org/0000-0001-5135-8385>; Kiryanov D.A. <http://orcid.org/0000-0002-5406-4961>; Dolgikh O.V. <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>; Luzhetskii K.P., <http://orcid.org/0000-0003-0998-7465>.

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received: 23 March 2018

Accepted: 24 April 2018

Введение

На патогенетические механизмы процессов формирования нарушений здоровья существенное влияние могут оказывать не только свойства факторов и их интенсивность, но и особенности самого организма, с которыми связана способность последнего противостоять воздействию факторов среды обитания (защитная способность, резистентность), возможность отреагировать на него более или менее выраженным патологическим процессом (восприимчивость, чувствительность) [1].

В качестве показателей индивидуальной чувствительности рассматриваются биологические характеристики организма, в том числе генетический статус. Эти показатели могут свидетельствовать о предрасположенности организма человека к формированию нарушений здоровья определённого типа и, если существует вероятность развития этих нарушений под воздействием факторов среды обитания и установлена причинно-следственная связь с экспозицией этих факторов, могут быть представлены в качестве показателей чувствительности при оценке риска здоровью.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что развитие эффектов воздействия факторов среды обитания может зависеть от индивидуальной чувствительности к ним организма человека [2, 3]. Однако исследований, посвящённых количественной оценке риска здоровью в группах с различной предрасположенностью к развитию эффектов под воздействием факторов среды обитания, крайне недостаточно.

В этой связи актуальной является разработка и апробация методических подходов к применению вариаций генов как показателей чувствительности при оценке риска здоровью.

Целью настоящей работы явилось обобщение методических подходов и опыта применения вариаций генов как показателей чувствительности при оценке риска здоровью и результатов их апробирования.

Материал и методы

Оценка факторов внешней среды химической нагрузки проводилась на примере территорий Пермского края с использованием результатов мониторинговых наблюдений за содержанием ванадия в атмосферном воздухе, хлороформа в воде системы хозяйственно-питьевого водоснабжения за период с 2013 по 2014 гг. (данные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае») и натуральных исследований (данные ФНИЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью

населения»). При оценке профессиональных факторов использованы данные специальной оценки условий труда и производственного контроля за уровнем шума на силикатной обогатительной фабрике (СОФ) – предприятия по добыче калийных солей.

При апробации предложенных методических подходов были проведены исследования состояния здоровья (заболеваемости и функциональных нарушений) 106 человек, проживающих в зоне влияния выбросов в условиях преимущественно аэрогенной внешней среды экспозиции ванадия и 212 детей, проживающих в условиях содержания хлороформа выше гигиенических нормативов в воде сети хозяйственно-питьевого водоснабжения.

Группу наблюдения в условиях воздействия производственного шума на уровне выше гигиенических нормативов составили работники СОФ – предприятия по добыче калийных руд: в неё вошли 56 человек (в том числе 39 женщин), средний возраст которых составил $39,55 \pm 10,59$ лет, средний стаж – $11,13 \pm 2,98$ года. В группу сравнения вошли работники инженерно-технического персонала администрации, не подвергающиеся воздействию вредных производственных факторов, в количестве 67 человек (в том числе 35 женщин), средний возраст – $38,85 \pm 2,19$ лет, средний стаж работы – $11,40 \pm 2,24$ года.

В качестве маркеров экспозиции ванадия рассматривалось содержание ванадия в моче [2]. Для определения ванадия в моче использовался метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, с кислотным растворением в открытых сосудах¹. Содержание хлороформа в крови рассматривалось в качестве маркера экспозиции этого соединения [3]. Определение уровня хлороформа в крови выполнялось в соответствии с МУК 4.1.2115-06.

Для исследования полиморфных вариантов в изучаемых генах использовали методику полимеразной цепной реакции (ПЦР), в основе которой лежит реакция амплификации и детекция продуктов этой реакции. Забор материала для ПЦР проводился методом взятия мазков со слизистой оболочки ротоглотки. Затем проводили выделение ДНК с помощью сорбентного метода. Для определения генотипа человека использовали метод аллельной дискриминации². Вариации кандидатных генов, отвечающих за детоксикацию I и II фаз, иммунорегуляцию и оксидативный стресс (FAS, TLR4) идентифицировались как

¹ МУК 4.1.3230-14 «Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой».

² МР 4.2.0075-13 «Перечень маркеров генного полиморфизма, отвечающих за особенности мутагенной активности техногенных химических факторов».

показатели индивидуальной чувствительности (маркеры предрасположенности к негативным ответам на воздействие ванадия).

Моделирование влияния аэрогенной экспозиции ванадия и пероральной экспозиции хлороформа при поступлении с водой на вероятность ответа со стороны здоровья населения выполнено в соответствии с МР 2.1.10.0062–12³ при помощи построения моделей логистической регрессии для уровней экспозиции выше реперного. Оценка вероятности изменений показателей, отражающих механизм формирования гипертензии у работников, выполнялась по частоте их регистрации в исследуемых группах [4]. В результате сравнения вероятности изменений показателей у работников с разными генотипами получали дополнительную вероятность изменения показателей (Δp), отражающих механизм раннего формирования болезни, для работников с определённым вариантом генов. Оценка степени причинно-следственной связи нарушений здоровья с работой выполнялась в соответствии с Р 2.2.1766-03 «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки» с расчётом показателей относительного риска (RR) и доверительного интервала 95% (CI), а также этиологической доли ответов, обусловленной воздействием фактора профессионального риска (EF) с использованием Электронного интерактивного директорий-справочника [5].

Расчёт риска для здоровья (R) выполнялся с учётом вероятности (p) и тяжести (g) вероятного негативного ответа со стороны здоровья человека по формуле $R = p \cdot g$. Показатель тяжести негативных ответов оценивался в соответствии со шкалой степени тяжести нарушений здоровья [6].

Вариация СТ гена FAS и вариация AG гена TLR4 рассматривались как индикаторы повышенной чувствительности к воздействию ванадия на органы дыхания. В качестве индикаторных показателей предрасположенности организма к патологии эндокринной системы рассматривался полиморфизм кандидатных генов HTR2A. Индикаторным показателем повышенной чувствительности работников к развитию гипертонической болезни и изменению показателей нарушения регуляции сосудистого тонуса под воздействием шума определен генотип СТ гена *MTHFR*.

Результаты

В качестве показателей чувствительности к экспозиции факторов среды обитания рассматривались результаты оценки клинико-лабораторных исследований, характеризующих предрасположенность контингентов риска к развитию эффектов (ответов), обусловленных исследуемыми факторами. К таким показателям могут быть отнесены, в первую очередь, вариации генов, отвечающих за детоксикацию, врождённый иммунитет, функции жирового, углеводного и белкового обмена веществ в организме человека.

Предложенные методические подходы к расчёту вероятности возникновения негативных ответов на воздействие факторов риска с учётом индивидуальных особенностей предполагают последовательное осуществление следующих этапов:

– идентификацию факторов риска и их вероятных эффектов;

- идентификацию контингентов риска (генетическое тестирование);
- оценку экспозиции факторов риска;
- установление причинно-следственной связи вероятных эффектов (ответов) с экспозицией этих факторов;
- моделирование зависимости вероятных эффектов (ответов) от экспозиции исследуемых факторов для субпопуляций с различными показателями чувствительности (при необходимости);
- характеристику риска здоровью с оценкой дополнительной вероятности (частоты) исследуемых эффектов (ответов) в субпопуляции с показателями чувствительности.

После выявления факторов риска и их вероятных эффектов на первом этапе устанавливаются показатели полиморфизма генов, способные влиять на развитие выявленных негативных эффектов. Такие показатели характеризуют полиморфизм кандидатных генов, определяющих устойчивость иммунной системы, адекватность и эффективность врождённого иммунитета.

В оценке экспозиции химических факторов риска помимо традиционных непрямых методов могут применяться маркеры экспозиции, которые при отсутствии много-средового загрязнения окружающей среды исследуемым контингентом позволяют давать более точные оценки.

Для установления причинно-следственной связи вероятных эффектов (ответов) с экспозицией факторов используется как оценка достоверности проявления негативного ответа в субпопуляции, находящейся под воздействием факторов риска, так и эпидемиологический анализ с расчётом показателей отношения шансов (odds ratio – OR) и отношения рисков (risk ratio – RR).

При установлении причинно-следственной связи экспозиции с негативными эффектами (ответами) производится моделирование зависимости вероятности (p) эффектов (ответов) от экспозиции исследуемых факторов для субпопуляций с различными показателями чувствительности. Результаты такого моделирования позволяют количественно характеризовать дополнительную вероятность (Δp) и дополнительный риск (ΔR) здоровью в наиболее чувствительных группах. При этом уровень дополнительного риска рассчитывается как дополнительная вероятность негативного ответа с учётом его тяжести по формуле $\Delta R = \Delta p \cdot g$.

Предложенный алгоритм апробирован на примере оценки воздействия внешнесредовой аэрогенной экспозиции ванадия (среднегодовая концентрация в атмосферном воздухе $0,00011 \pm 0,000012$ мг/м³ (от 0,0000019 до 0,00042 мг/м³) [7]. Установлено, что лица с вариацией СТ гена FAS и вариацией AG гена TLR4 являются контингентом с повышенной чувствительностью к воздействию ванадия на органы дыхания. Результаты оценки риска здоровью свидетельствуют о различии в индивидуальной чувствительности к экспозиции ванадия лиц с вариациями генов, определяющих устойчивость иммунной системы, и, как следствие, вероятность развития негативного ответа в виде гипертрофии аденоидов. Так, если в изучаемой субпопуляции в целом уровень риска здоровью, проявляющегося в виде гипертрофии миндалин, оценивается как приемлемый во всём диапазоне величин маркера экспозиции, то для лиц с вариацией СТ гена FAS недопустимый уровень риска здоровью регистрируется, начиная с уровня содержания ванадия в моче 0,00134 мкг/см³ (рис. 1), а для лиц с вариацией AG гена TLR4 – с уровня менее 0,001 мкг/см³ (рис. 2).

Для них регистрируется индивидуальный риск здоровью, обусловленный вероятностью развития болезней

³ МР 2.1.10.0062–12. Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей.

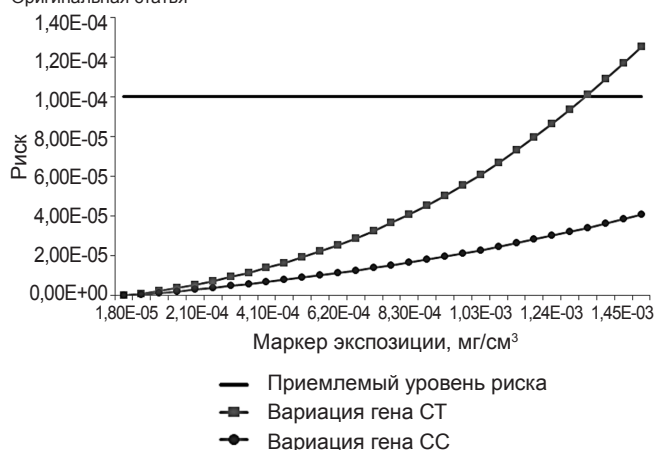


Рис. 1. Результаты математического моделирования риска здоровью из-за гипертрофии миндалин в зависимости от величины маркера экспозиции ванадия у лиц с гетерозиготным генотипом гена FAS.

органов дыхания (гипертрофии аденоидов) выше, чем у всего населения, проживающего в условиях экспозиции ванадия. Уровень этого риска (до $2,62 \cdot 10^{-4}$) характеризуется как неприемлемый [7].

Полученные оценки риска подтверждаются результатами сравнения показателей иммунного статуса детей, кодируемых или функционально связанных с указанными вариациями анализируемых генов. Так, гетерозиготный вариант гена FAS, отвечающего за запрограммированную гибель клеток, формирует тенденцию к снижению количества кодируемых им FAS-рецепторов на 10%. Патогномичным признаком гипертрофии аденоидов при таком сценарии является избыточная клеточная пролиферация, характеризующая замедление клеточной гибели. Гетерозиготный вариант гена TLR4, отвечающего за адекватность и эффективность врожденного иммунитета, ассоциирован с дефицитом макрофагов крови (моноцитов), которыми он экспрессируется, также носящим характер тенденции. Торможение воспалительной реакции, ассоциированное с заменой в гене TLR4, ведёт к переходу процесса в хроническую затяжную форму, что характеризует особенности течения гипертрофии аденоидов.

Апробирование предложенного алгоритма проведено также на примере детского населения, проживающего в условиях загрязнения воды сетей хозяйственно-питьевого водоснабжения хлороформом на уровне 0,15 – 0,17 мг/л (до 2,8 ПДК). Диапазон концентраций хлороформа в крови обследованных детей составлял от 0,01 до 6,0 мкг/л (в среднем по группе – $0,69 \pm 0,04$ мкг/дм³), что в 2,3 раза выше показателей группы сравнения (без превышения гигиенических нормативов содержания хлороформа в питьевой воде) ($0,29 \pm 0,01$ мкг/л) ($p < 0,05$). В этих условиях возможно формирование патологии эндокринной системы, которая в соответствии с нормативно-методическими документами по оценке риска здоровью определена как одна из критических для хлороформа в виде различных форм нарушения жирового и углеводного обмена (избыточность питания, ожирение) [8]. Это обусловлено, тем, что содержание в питьевой воде хлорорганических соединений, наиболее значимым из которых является хлороформ выше ПДК, потенцирует риск развития патологии регуляторных систем и основных видов обмена [9–11].

По данным обращаемости за медицинской помощью на территории с содержанием в воде хлороформа выше гигиенических нормативов, распространённость таких

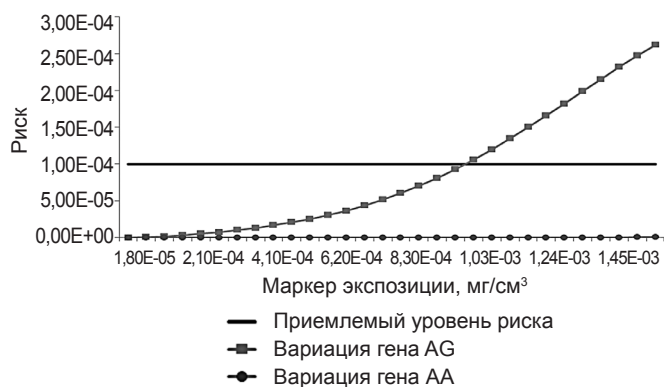


Рис. 2. Результаты математического моделирования риска здоровью из-за гипертрофии миндалин в зависимости от величины маркера экспозиции ванадия у лиц с вариациями гена TLR4.

форм нарушения жирового и углеводного обмена как избыточность питания составила 17,4%, ожирение – 30,6%, уровень распространённости которых на протяжении последних трёх лет достоверно ($p < 0,05$) превышал аналогичные показатели у детей, потребляющих воду с содержанием хлороформа ниже ПДК (4,1% и 9,4% соответственно).

В результате клинико-лабораторного обследования детей выявлены контингенты с вариациями AG и AA гена рецептора серотонина (*HTR2A*). Проведённая оценка риска формирования избыточного питания и ожирения от экспозиции хлороформа показала, что в изучаемой субпопуляции уровень риска здоровью, обусловленный развитием метаболических нарушений, расценивался как приемлемый (менее $1,0 \cdot 10^{-4}$) во всём диапазоне величин маркера экспозиции. В то же время у детей с вариацией AG гена *HTR2A*, определяющего передачу сигнала к рецептору серотонина и патогенетически связанного с формированием нарушений жирового и углеводного обмена, начиная с уровня содержания хлороформа в крови 5,17 мкг/дм³, ожирения – с уровня более 5,79 мкг/дм³ регистрируется недопустимый уровень риска формирования избыточности питания (рис. 3, 4) [8].

Оценка индивидуального риска развития метаболических отклонений у детей подтверждается результатами иммуноферментного анализа уровня серотонина в сыворотке крови, функционально связанного с указанными вариациями гена *HTR2A*, отвечающего за пищевую



Рис. 3. Результаты математического моделирования риска здоровью из-за избыточности питания в зависимости от величины маркера экспозиции хлороформа у лиц с вариациями гена *HTR2A*.

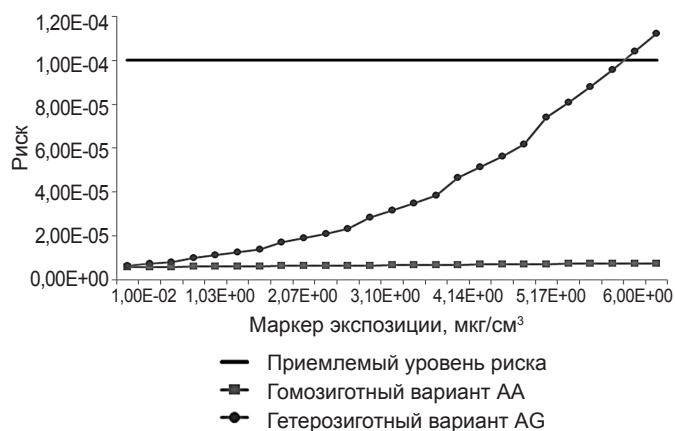


Рис. 4. Результаты математического моделирования риска здоровью из-за ожирения в зависимости от величины маркера экспозиции хлороформа у лиц с вариациями гена *HTR2A*.

мотивацию и кодирующего серотониновые рецепторы. В условиях пероральной экспозиции хлороформа у лиц с гетерозиготным вариантом гена отмечается тенденция к снижению содержания серотонина в сыворотке крови в 1,3 раза ($216,0 \pm 105,8$ нг/мл) относительно показателя в группе сравнения ($282,8 \pm 136,3$ нг/мл). Выявленные отклонения нарушения синтеза серотонина могут способствовать изменению нормальной структуры пищевого поведения, потенцировать нарушения жирового и углеводного обмена [12].

В качестве индикаторного показателя повышенной чувствительности работников к развитию гипертонической болезни и изменению показателей нарушения регуляции сосудистого тонуса (повышение активности липопротеина (а) и гомоцистеина в сыворотке крови) под воздействием шума рассматривался генотип СТ гена *MTHFR* [13]. В ходе оценки риска профессионально обусловленной гипертонии у работников сельвинитовой обогатительной фабрики с учётом индивидуальной чувствительности эпидемиологически доказана связь профессиональной экспозиции шума выше 83 дБА с гипертонической болезнью и её предикторами: повышением активности липопротеина (а) и гомоцистеина в сыворотке крови.

По результатам эпидемиологического анализа, у работников с генотипом СТ гена *MTHFR* установлено увеличение относительного риска нарушения регуляции сосудистого тонуса (предиктора гипертонии). В условиях экспозиции шума 83 дБА у работников с гетерозиготным вариантом гена *MTHFR* (СТ) вероятность профессионально обусловленного изменения показателя нарушения регуляции сосудистого тонуса (повышение содержания гомоцистеина в крови) оценивается как $p = 0,33$, в то время как у работников с нормальным гомозиготным вариантом гена *MTHFR* (СС) эта вероятность составляет $p = 0,30$. Дополнительная вероятность повышения содержания гомоцистеина в крови у работников с генотипом СТ гена *MTHFR* под воздействием шума составляет 0,03 (3%). В группе работников, условия труда которых оценены как допустимые (уровень шума менее 80 дБА), достоверных различий в распространённости зависимости влияния полиморфизма на повышение вероятности негативных изменений у лиц с различными генотипами этого гена не выявлено. С учётом тяжести негативного ответа ($g = 0,078$) дополнительный риск здоровью, обуслов-

ленный нарушениями регуляции сосудистого тонуса, приводящим к артериальной гипертензии, в условиях воздействия шума 83 дБА у работников сельвинитовой обогатительной фабрики с повышенной индивидуальной чувствительностью ориентировочно оценивается как $3,0 \cdot 10^{-4}$. Следовательно, гетерозиготный вариант СТ гена *MTHFR* можно рассматривать как индикаторный показатель индивидуальной чувствительности (предрасположенности к формированию риска производственно обусловленной патологии системы кровообращения под воздействием шума) [13].

Применение индикаторных показателей индивидуальной чувствительности позволит уточнить результаты оценок риска здоровью, в том числе при обосновании гигиенических нормативов и требований, что полностью соответствует целям оценки риска здоровью в системе исполнения полномочий Роспотребнадзора [14].

Выводы

1. Для выявления индикаторных показателей индивидуальной чувствительности к формированию риска здоровью в условиях воздействия факторов окружающей и производственной среды необходимо последовательно осуществить:

- идентификацию контингентов, факторов риска и их вероятных эффектов;
- оценку экспозиции факторов риска, в том числе с применением маркеров экспозиции;
- генетическое тестирование контингентов риска;
- установление причинно-следственной связи вероятных эффектов (ответов) с экспозицией этих факторов;
- характеристику риска здоровью с оценкой дополнительной вероятности (частоты) исследуемых эффектов (ответов) в субпопуляции с показателями чувствительности.
- выявление индикаторных показателей индивидуальной чувствительности по критерию дополнительного риска здоровью.

2. В ходе апробирования предложенных методических подходов установлено, что индикаторными показателями индивидуальной чувствительности являются:

- вариация СТ гена *FAS* как показатель индивидуальной чувствительности к развитию болезней верхних дыхательных путей при ингаляционном воздействии ванадия;
- вариация АГ гена *HTR2A* как показатель индивидуальной чувствительности к формированию избыточности питания при пероральном воздействии хлороформа;
- гетерозиготный вариант СТ гена *MTHFR* как индикаторный показатель индивидуальной чувствительности к формированию патологии системы кровообращения под воздействием шума.

3. Предложенные методические подходы к оценке индивидуального риска здоровью, связанного с экспозицией факторов среды обитания, позволяют уточнить результаты расчёта вероятности негативного ответа, и, как следствие, оценки риска здоровью для индивидуумов с вариациями генотипа, обуславливающими повышенную индивидуальную чувствительность.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Katsnelson B. A., Polzik E. V., Morosova K. I. et al. Trends and perspectives of the biological prophylaxis of silicosis – *Environm. Health Perspect.* 1989;82: 311–321.
2. Sabbioni E., Kucera J., Pietra R., Vesterberg O. A critical review

- on normal concentrations of vanadium in human blood, serum, and urine. *Sci. Total Environ*, 1996; 188: 49–58.
- White's Handbook of Chlorination and Alternative Disinfectants. *Fifth Ed.* /ILSI: Black&Veatch Corp.; 2010:1062.
 - Ревич Б.А., Авалиани С.Л., Тихонова Г.И. Экологическая эпидемиология: Учебник для высш. учеб. заведений; под ред. Б.А. Ревича. М.: Издательский центр «Академия», 2004: 384.
 - Денисов Э.И., Степанян И.В., Челищева М.Ю. Статистическая оценка связи нарушений здоровья с работой (СОС). Available at: <http://neurocomp.ru/cgi-bin/opr/sos/start.py> (accessed 12 January 2016)
 - Зайцева Н.В., Май И.В., Шур П.З., Трусов П.В., Шевырева М.П., Гончарук Н.Н. Способ определения интегрального допустимого риска отдельных классов и видов продукции для здоровья человека: патент на изобретение RUS 2368322 09.01.2008.
 - Зайцева Н.В., Шур П.З., Кирьянов Д.А., Чигвинцев В.М., Долгих О.В., Лужецкий К.П. Методические подходы к расчету вероятности негативных ответов для оценки индивидуальных рисков здоровью человека. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2015; (3):5–11.
 - Лужецкий К.П., Шур П.З., Устинова О.Ю., Долгих О.В., Кирьянов Д.А., Чигвинцев В.М. Оценка индивидуального риска метаболических нарушений у детей при экспозиции хлороформом с питьевой водой. *Анализ риска здоровью*. 2015; (4):28–35.
 - Кузубова Л.И., Кобрин В.Н. Химические методы подготовки воды (хлорирование, озонирование, фторирование): Аналит. Обзор. СО РАН, ГННТБ, НИОХ. Новосибирск, 1996: 132.
 - Иксанова Т.И., Малышева А.Г., Растянный Е.Г., Егорова Н.А., Красовский Г.Н., Николаев М.Г. Гигиеническая оценка комплексного действия хлороформа питьевой воды. *Гигиена и санитария*. 2006; 2: 8–12.
 - Красовский Г.Н., Егорова Н.А. Хлорирование воды как фактор повышенной опасности для здоровья населения. *Гигиена и санитария*. 2003; 1: 17–21.
 - Kim M., Bae S., Lim K. M. *Biomol. Therapeut.* 2013; 21(6):476–480.
 - Шляпников Д.М., Шур П.З., Алексеев В.Б., Ухабов В.М., Новоселов В.Г., Перевалов А.Я. Новые возможности применения вариаций гена MTHFR как маркера индивидуальной чувствительности при оценке профессионального риска гипертензии в условиях воздействия шума. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016; (8):6–10.
 - Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Май И.В., Шур П.З. Анализ риска здоровью в задачах совершенствования санитарно-эпидемиологического надзора в Российской Федерации. *Анализ риска здоровью*. 2014; (2):4–13.
 - Sabbioni E., Kucera J., Pietra R., Vesterberg O. A critical review on normal concentrations of vanadium in human blood, serum, and urine. *Sci. Total Environ*, 1996; 188: 49–58.
 - White's Handbook of Chlorination and Alternative Disinfectants. *Fifth Ed.* /ILSI: Black&Veatch Corp.; 2010:1062.
 - Revich B.A., Avaliani S.L., Tikhonova G.I. Environmental epidemiology [Ekologicheskaya epidemiologiya: Uchebnik dlya vyssh. ucheb. Zavedenii]. In: B.A. Revicha, ed. Moscow, 2004: 384 (in Russian).
 - Denisov E.I., Stepanyan I.V., Chelishcheva M.Yu. Statistical assessment of the relationship between health violations and work (SAR) [Statisticheskaya otsenka svyazi narushenii zdorov'ya s rabotoi (COC)]. Available at: <http://neurocomp.ru/cgi-bin/opr/sos/start.py> (accessed 12 January 2016) (in Russian).
 - Zaitseva N.V., May I.V., Shur P.Z., Trusov P.V., Shevyreva M.P., Goncharuk N.N. Method of determining integral permissible risk of separate classes and sorts of products for human health patent RUS 2368322 09.01.2008 [Sposob opredeleniya integral'nogo dopustimogo riska ot del'nykh klassov i vidov produktsii dlya zdorov'ya cheloveka: patent na izobretenie RUS 2368322 09.01.2008]. (in Russian).
 - Zaitseva N.V., Shur P.Z., Kir'yanov D.A., Chigvintsev V.M., Dolgikh O.V., Luzhetskii K.P. Methodical approaches to calculating the probability of negative responses for personal human health risk assessment [Metodicheskie podkhody k raschetu veroyatnosti negativnykh otvetov dlya otsenki individual'nykh riskov zdorov'yu cheloveka]. *Proflakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2015;(3): 5–11 (in Russian).
 - Luzhetskii K.P., Shur P.Z., Ustinova O.Yu., Dolgikh O.V., Kiryanov D.A., Chigvintsev V.M. Individual risk assessment of metabolic disorders in children at exposure to chloroform in drinking water. *Analiz riska zdorov'yu*. 2015; (4): 28–35 (in Russian).
 - Kuzubova L. I., Kobrina V. N. Chemical methods of water treatment (chlorination, ozonation, fluoridation): Analyt. Review. SB RAS, SPSSL, NIOC [Khimicheskie metody podgotovki vody (khlorirovanie, ozonirovanie, ftorirovanie): Analit. Obzor. SO RAN, GNNTB, NIOKh]. Novosibirsk, 1996:132 (in Russian).
 - Iksanova T.I., Malysheva A.G., Rastyannikov Ye. G., Yegorova N.A., Krasovsky G.N., Nikolayev M.G. Hygienic evaluation of the combined effect of portable water chloroform. *Gigiena I Sanitariya [Hygiene and Sanitation]*. 2006; 2: 8–12 (in Russian).
 - Krasovsky G.N., Yegorova N.A. Chlorination of water as a high hazard to human health. *Gigiena I Sanitariya [Hygiene and Sanitation]*, 2003; 1: 17-21 (in Russian).
 - Kim M., Bae S., Lim K. M. *Biomol. Therapeut.* 2013; 21(6):476–480.
 - Shlyapnikov D.M., Shur P.Z., Alexeev V.B., Uhabov V.M., Novoselov V.G., Perevalov A.Ya. New potential of MTHFR gene variations application as an individual sensitivity marker in evaluation of occupational risk of arterial hypertension under exposure to noise. *Meditsina truda i promyshlennaya ehkologiya [Occupational medicine and industrial ecology]*. 2016;(8):6–10. (in Russian).
 - Onishchenko G.G., Popova A.U. Zaitseva N.V., May I.V., Shur P.Z. Health risk analysis in the tasks of improving sanitary and epidemiological surveillance in the Russian Federation. *Analiz riska zdorov'yu. [Health Risk Analysis]*. 2014; (2):4–13.

Поступила 23.03.2018
Принята к печати 24.04.2018