

## Методологические аспекты оценки влияния качества атмосферного воздуха на формирование болезней органов дыхания у населения (обзор литературы)

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

*T.N.Bilichenko*

## Evaluation methodology of atmospheric air influence on occurrence of respiratory disease in population (review)

Актуальной задачей профилактической медицины на современном этапе является системная оценка явлений и факторов в многокомпонентной системе "Среда обитания — здоровье населения" [1]. Согласно данным ВОЗ состояние здоровья населения на 50 % определяется образом жизни. На среду обитания (атмосферный воздух (АВ), вода, почва, пищевые продукты) отводится около 20 %, с наследственностью связывается 20 % и 10 % зависит от качества медико-санитарной помощи. Окружающая среда в комплексе с биологическими и поведенческими характеристиками человека (возраст, пол, социально-экономическое положение, образ жизни и т. д.) оказывает влияние на характер и степень тяжести ответной реакции организма на воздействие вредных факторов [2].

В настоящее время в мире насчитывается более 300 городов с населением больше 1 миллиона человек. Эти города в процессе своей жизнедеятельности выделяют в АВ большое количество оксидов углерода, азота и серы, аммиака, фенолов, углеводородов, различного дыма и многих других вредных веществ [3]. Существует зависимость между размером города и концентрацией загрязнителей. Однако и малые города, развивающиеся на базе промышленности и шахт, также могут быть очень загрязненными. Концентрация многих токсических продуктов в АВ сельской местности в среднем в 10 раз выше, чем над океаном, а в городской — в 150 раз выше. Применение химических удобрений и особенно различных пестицидов в сельском хозяйстве все более загрязняет окружающую среду. В ряде исследований была показана прямая связь между степенью суммарного антропогенного загрязнения территории и распространенностью заболеваний органов дыхания среди населения [4, 5].

С начала 1950-х годов после знаменитого эпизода Лондонского смога, сопровождавшегося увеличением смертности населения, большое количество исследователей и государственных учреждений сосредоточили свое внимание на изучении влияния загрязнения АВ на здоровье людей [6, 7]. Выделяют

два основных типа загрязнения АВ: Лондонский и Лос-Анжелеский тип [5]. В реальной жизни в атмосфере города всегда имеется смесь химических загрязнителей от промышленных источников и автотранспорта. Органические и неорганические загрязнители могут оказывать суммарный эффект на здоровье, оценка которого может представлять определенную проблему [8, 9]. Наиболее значимыми по эффекту на здоровье человека являются двуокись серы ( $\text{SO}_2$ ), взвешенные частицы (ВЧ) и "зимний смог", оксиды азота ( $\text{NO}_x$ ), фотооксиданты и "летний смог" (включая озон), окись углерода (СО) и летучие органические соединения (ЛОС). В жилых помещениях потенциальный риск для здоровья создают продукты горения, среди которых древесный и табачный дым и  $\text{NO}_x$ , раздражающие вещества, радон, ЛОС, биологические организмы и аллергены. Вещества окружающей среды жилых помещений могут быть гораздо опаснее загрязнения АВ [10]. В связи с этим, для предупреждения неблагоприятного действия химических веществ на здоровье людей данные оценки эффектов длительного воздействия примесей АВ в городах и внутри жилищ могут оказаться исключительно перспективными [5].

В соответствии с рекомендацией ВОЗ (1978) ожидаемая частота нежелательных эффектов, возникающая от заданного воздействия загрязнителя, определяется термином "риск". Расчет риска затрагивает вопрос оценки потенциальной связи между экспозицией загрязнителя воздушной среды и определенным действием на органы дыхания [1, 11]. Действие острое и продолжительное требуют различных временных периодов от экспозиции до проявления эффекта. Для оценки кратковременного воздействия загрязнителей воздуха наиболее приемлемо использование персонального мониторинга. Эпидемиологическое доказательство связей между загрязнением окружающей воздушной среды и действием на органы дыхания можно получить на основании перекрестных исследований, используя или исследование случай-контроль, или когортный дизайн с различного рода оценкой продолжительной экспозиции. Но

доказательство причинности можно получить только из продленных исследований.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ [12] для определения уровня риска развития определенного заболевания внутри популяции может быть использована связь между экспозицией и развитием заболевания. При этом необходимо оценивать как связь между кумулятивной дозой загрязнителя и числом заболевших лиц, так и между кумулятивной дозой и тяжестью течения заболевания. Теоретически это приводит к определению пороговой дозы, ниже которой не наблюдается никакого действия на здоровье [13].

Оценка концентраций примесей АВ осуществляется на стационарных станциях мониторинга и предполагает, что эти данные репрезентативны для территорий, на которых проживают люди в момент исследования. Однако в реальной жизни это грубое приблизительное определение, поскольку люди находятся малую часть своего времени вне помещения [12].

Оценка потенциальной связи между экспозицией загрязнителя воздушной среды и определенным действием на органы дыхания проводится на основании расчета риска. Токсикометрия также органически связана с оценкой риска, ибо сам риск есть мера частоты (вероятности) токсических эффектов в зависимости от дозы (концентрации) веществ в окружающей среде [14].

Существенное значение для реализации эффекта имеют химические и физические характеристики загрязнителей, а также индивидуальные переменные человека, такие как чувствительность, сохранение, выделение и метаболизм. В настоящее время используется более 50 тыс. химических веществ. Каждое из них может быть токсичным в зависимости от величины экспозиции, дозы полученной органом наиболее чувствительным к этому веществу, и биологического ответа на воздействие. Имеются доказательства о необходимости защиты организма человека более чем от 180 веществ [15]. В России разработаны предельно допустимые концентрации 589 веществ, загрязняющих АВ [16], и список приоритетных компонентов загрязнения атмосферы в конкретных условиях (1997 г.). В тоже время, используя класс опасности, установленный для вещества в эксперименте по общему токсическому действию, невозможно вообще количественно характеризовать опасность химического загрязнения для здоровья населения в отношении развития неспецифических (общих токсических) эффектов [17]. Так, например, официально зерновая пыль является веществом 3-го класса опасности (ПДК, 1998), но в соответствии с результатами эпидемиологических исследований [18] ее можно отнести также к веществам 1-го класса по влиянию на заболеваемость органов дыхания и 4-го класса — по развитию изменений иммунитета. Поскольку с ростом загрязнения воздуха возрастает опасность неблагоприятного воздей-

ствия на людей, в основу градации этого загрязнения положен характер зависимости неблагоприятных эффектов от его уровня. Многочисленные экспериментальные и эпидемиологические данные свидетельствуют, что зависимость доза — эффект при воздействии примесей АВ может носить линейный и нелинейный характер. Весьма часто она выражается экспонентой, когда с каждым последующим удвоением концентраций неблагоприятный эффект возрастает на определенную величину [19]. При прочих равных условиях это неспецифическое влияние проявляется приростом общей заболеваемости на 20 %, и заболеваемости органов дыхания — на 25 %. В табл. 1 представлены загрязнители АВ, обладающие однонаправленным действием на органы дыхания. В случае многокомпонентного загрязнения предлагается рассчитывать коэффициент комбинированного действия (Кк.д.). Кк.д. представляет собой суммарную концентрацию веществ в смеси, выраженную в долях от их ПДК при изолированном действии, т. е. в биологически активных уровнях:  $Кк.д. = C_1 / ПДК_1 + C_2 / ПДК_2 + \dots + C_n / ПДК_n$ . Если Кк.д. = 1, то смесь действует по типу аддитивному (токсичность веществ остается неизменной), если Кк.д. < 1, то комбинированное действие смеси проявляется по типу более, чем аддитивному (токсичность веществ возрастает), если Кк.д. > 1, то комбинированное действие смеси проявляется по типу менее, чем аддитивному (токсичность веществ уменьшается по сравнению с таковой при изолированном действии).

Таким образом, гигиенические требования к качеству АВ в случае комбинированного действия примесей будут соблюдены тогда, когда концентрация (С) каждого вещества в смеси будет изменена по сравнению с ПДК того же вещества при его изолированном действии пропорционально отношению Кк.д. к числу веществ в смеси (N):  $C_i = (Кк.д. / N) ПДК_i$ . При комбинированном действии по типу  $C_i$  равной корню квадратному из N величина  $C_i$  каждого вещества снижается несколько меньше, чем при суммации, и больше, чем при независимом действии [16, 20]. В РФ отсутствует единое методическое руководство по экологической эпидемиологии [21]. В связи с этим рекомендуется руководствоваться действующими инструктивно-методическими документами соответствующих министерств и ведомств РФ.

Основными ориентировочными медико-демографическими показателями здоровья населения для оценки экологического состояния территории считаются смертность, медико-генетические показатели, изменение заболеваемости детей и взрослых, онкологические заболевания и специфические заболевания. На ухудшение экологической ситуации могут указывать изменение структуры и увеличение смертности в 1,3 раза и более и, в том числе, увеличение младенческой смертности в возрасте до 1 года и детской смертности в возрасте 1–4 года. Медико-генетические показатели — это увеличение частоты

врожденных пороков развития новорожденного в 1,3 раза и более. В заболеваемости детей и взрослых признаком неблагополучия может быть увеличение распространенности отдельных нозологических форм в определенных возрастных группах и изменение структуры заболеваемости (в 1,5 раз и более). Онкологические заболевания — это увеличение отдельных форм злокачественных новообразований у детей в 1,5 раза и более и специфических заболеваний, которые могут быть связаны с характером загрязнения территории. К дополнительным показателям относят увеличение нарушений репродуктивной функции женщин: осложнение беременности и родов, неудовлетворительное состояние доношенных новорожденных (в 1,5 раза и более). Другим показателем является отставание средней продолжительности жизни мужчин и женщин от аналогичных показателей на контрольных территориях при рождении, в возрасте 15 лет, 35 лет и 65 лет. Увеличение доли детей с отклонениями физического развития при их оценке по региональному стандарту семи- и десятилетней давности на 30 % и более, доли детей с отклонениями психического развития — на 10 % и более также необходимо принимать во внимание для оценки экологической ситуации. Важным показателем является наличие генетических нарушений, таких как нарушения в клетках человека (хромосомные aberrации, разрывы ДНК и др.). Превышение уровня суммарных мутагенных воздействий в пробах воздуха, воды и других компонентах среды в сочетании с показателем генетических нарушений у человека в 3 раза и более может указывать на наличие чрезвычайной экологической ситуации.

В наибольшей степени загрязнение АВ сказывается на показателях здоровья в урбанизированных центрах, в частности в городах с развитой металлургической, перерабатывающей и угольной промышленностью [22]. В общей сумме загрязнителей АВ неспецифические загрязнители составляют свыше 95 %. Это такие, как ВЧ, SO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>S, CO, сажа, NO<sub>2</sub>. К специфическим загрязнителям относятся фтор,

фенол, металлы и другие. В зависимости от возраста меняется порог воздействия атмосферных загрязнений на население. По сравнению с населением 20–39 лет, дети от 3 до 6 лет в 3,3 раза более чувствительны, а взрослое население старше 60 лет — в 1,6 раза [2]. Опасность для здоровья населения загрязнений АВ обусловлена объективным действием следующих факторов.

Во-первых, разнообразием загрязнений. В промышленном районе может быть несколько тысяч химических веществ, комбинированное действие которых может приводить к усилению вызываемых ими токсических эффектов.

Во-вторых, возможностью массированного воздействия, т. к. акт дыхания является непрерывным, и человек за сут. вдыхает до 20 тыс. л воздуха.

В-третьих, непосредственным доступом загрязнителей во внутреннюю среду организма через легкие, которые имеют общую поверхность около 100 м<sup>2</sup>. Воздух при дыхании входит почти в непосредственный контакт с кровью, в которой растворяется почти все, что присутствует в воздухе, и минуя защитный барьер печени, поступает в большой круг кровообращения.

В-четвертых, трудностью защиты от ксенобиотиков. Человек вынужден дышать загрязненным воздухом, и загрязнитель действует на все группы населения круглосуточно.

Потенциальная возможность возникновения вредных для здоровья эффектов при действии источника риска определяется термином "опасность" [1]. В отечественной токсикологии различают 4 класса опасности веществ: 1 — чрезвычайно опасные, 2 — высокоопасные, 3 — умеренно опасные, 4 — малоопасные. К основным загрязняющим веществам, вызывающим особую тревогу ВОЗ [12], относятся: SO<sub>2</sub>, CO, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, ВЧ (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>), Pb, Cd.

Сера (S) в АВ существует преимущественно в виде трех соединений: газообразных оксида серы (IV) (SO<sub>2</sub>) и сероводорода (H<sub>2</sub>S) и аэрозолей сульфатов. Основным природным источником S в АВ является

**Таблица 1**  
**Влияние примесей АВ на органы дыхания**

Загрязнитель (класс опасности)	Результат действия на органы дыхания	Механизмы действия
Двуокись серы (SO <sub>2</sub> ) (3) и кислотные аэрозоли	бронхоспазм, снижение мукоцилиарного клиренса, повышение чувствительности воздушных путей, нарушение диффузионной способности легких	раздражение холинэргических рецепторов, тучных клеток, секреторных клеток и снижение pH секрета, повреждение клеток эпителия и эндотелия
PM <sub>10</sub> (2)	депонирование инертных частиц, нарушение легочной функции	нейтрофильное воспаление
Ароматические углеводороды (2)	мутагенное и канцерогенное действие	повреждение ДНК клетки
Окислы азота (NO <sub>x</sub> ) (2–3)	повышение неспецифической и специфической бронхиальной реактивности	повреждение легочной ткани, ухудшение мукоцилиарной функции, выделение провоспалительных цитокинов
Озон (O <sub>3</sub> ) (1)	снижение показателей форсированного выдоха, затруднение форсированного вдоха, повышение неспецифической бронхиальной реактивности	воспаление слизистой носа и бронхоальвеолярного пространства с увеличением эозинофилов, нейтрофилов и провоспалительных цитокинов
Оксид углерода (CO) (4)	гипоксия тканей	образование карбоксигемоглобина
Формальдегид (Фд) (2)	раздражающее действие на слизистые оболочки глаз, носа, горла и кожу	источник гидропероксидного радикала

$\text{H}_2\text{S}$ . В результате реакций с  $\text{O}_3$ , атомарным и молекулярным  $\text{O}_2$ , особенно в присутствии аэрозольных частиц,  $\text{H}_2\text{S}$  быстро окисляется до  $\text{SO}_2$ . Среднее время жизни  $\text{H}_2\text{S}$  в атмосфере 2 сут.; средняя концентрация над континентальной территорией —  $0,25 \text{ мкг} / \text{м}^3$ . В приземной атмосфере континентальных внутренних районов в летнее время концентрация  $\text{H}_2\text{S}$  изменяется от 10 до  $100 \text{ нг} / \text{м}^3$ .

Концентрация оксида серы ( $\text{SO}_2$ ) в восточных и центральных районах США и в ряде государств Центральной Европы в летний период составляет в среднем  $10\text{--}14 \text{ мкг} / \text{м}^3$ . Наиболее низкие концентрации были зарегистрированы в районах Кавказа и озера Байкал — менее  $0,1 \text{ мкг} / \text{м}^3$ . В АВ все реакции с  $\text{SO}_2$  приводят к образованию аэрозолей сульфатов — это основной механизм выведения  $\text{SO}_2$  из атмосферы. Время жизни  $\text{SO}_2$  в атмосфере 4 сут., концентрации его могут колебаться от  $0,02$  до  $15,0 \text{ мкг} / \text{м}^3$ .  $\text{SO}_2$  совместно с  $\text{NO}_x$  и другими ингредиентами при взаимодействии с водяными каплями облаков и выпадающего дождя образуют кислоты, соли кислот, что приводит к образованию кислотных дождей с  $\text{pH} < 4,5$ . Они оказывают прямое и косвенное вредное влияние на биоту, почву и водоемы [23].  $\text{SO}_2$  является раздражающим газом, который может вызвать спазм бронхов, особенно при физической нагрузке или у больных бронхиальной астмой (БА).

Кроме того, этот газ способствует нарушению мукоцилиарного клиренса [24] и усилению бронхоспастического эффекта, вызываемого  $\text{O}_3$  и холодным сухим воздухом [6, 7]. Эффект обусловлен раздражением холинэргических рецепторов и повышением активности тучных клеток, то есть нервным и воспалительным механизмами. Серная кислота в атмосфере сорбируется на ультрамелких частицах оксидов металлов [25]. Такие частицы могут проникать глубже в легкие и вызывать значительные физиологические, биохимические и морфологические изменения в критических зонах легкого с повреждением эпителиальных и эндотелиальных клеток и нарушением диффузионной способности легких.

Взвешенные частицы (ВЧ) и "зимний смог" представляют собой мелкие частицы, включающие неорганический пепел, кислые сульфаты или нитраты, дым (содержащий полициклические ароматические углеводороды), мелкую пыль, остатки Pb и асбеста, которые остаются взвешенными в течение часов или дней, особенно в зимнее время. Часть ВЧ представлена фракцией с аэродинамическим диаметром равным или менее 10 микрон ( $\text{PM}_{10}$ ). Депонирование этих частиц в органах дыхания приводит к развитию воспаления [26]. Реакция нейтрофилов после поступления инертных частиц в нижние отделы органов дыхания у здоровых людей отмечается уже через 48 часов. Загрязнение АВ  $\text{PM}_{10}$  до  $100 \text{ мкг} / \text{м}^3$  в течение 3 мес. наблюдения у курильщиков (К) с нарушениями функции дыхания по обструктивному типу легкой и средней степени вызывает снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с ( $\text{ОФВ}_1$ ) в

среднем на 2 % [27]. Кислотные аэрозоли (КА) формируются из смеси частиц и  $\text{SO}_2$  в присутствии серной кислоты, сульфатов и, возможно, нитратов, и оказывают бронхоспастический эффект.

Ароматические углеводороды (АУ) включают большую группу органических компонентов, химическая структура которых состоит из двух и более бензиновых колец. Представитель полициклических АУ — бенз(а)пирен. Он обладает иммунотоксичностью, генотоксичностью, канцерогенностью, репродуктивной токсичностью, атерогенностью и не имеет безопасного уровня экспозиции [12]. Источниками его является автомобильный транспорт и предприятия энергетики.

Оксиды азота ( $\text{NO}_x$ ) образуются в результате горения ископаемого топлива, топлива автомобилями, в производстве азотной и серной кислоты, бактериального разложения силосного материала, при эксплуатации домашних бытовых приборов, газовых плит, курении. Естественные фоновые концентрации над континентами  $0,4\text{--}9,4 \text{ мкг} / \text{м}^3$  для  $\text{NO}_2$  и  $0,0\text{--}7,4 \text{ мкг} / \text{м}^3$  для  $\text{NO}$ . В зоне дыхания около газовых плит концентрация  $\text{NO}_x$  может достигать  $2\,000 \text{ мкг} / \text{м}^3$  [28]. Динамика концентраций  $\text{NO}_x$  в городском воздухе в течение суток тесно связана с интенсивностью движения транспорта и солнечного излучения. С 6 до 8 часов утра концентрации первичного загрязнителя  $\text{NO}$  возрастают. Восход солнца влечет за собой накопление в атмосфере  $\text{NO}_2$  вследствие фотохимического окисления  $\text{NO}$ .  $\text{NO}_x$  являются серьезными атмосферными загрязнителями в связи с их высокой токсичностью и неблагоприятными изменениями в организме. Роль  $\text{NO}$  в комплексе  $\text{NO}_x$  достаточно велика, ибо время его "жизни" в свободном состоянии весьма продолжительно [29]. В цепь сложных фотохимических реакций вовлекаются  $\text{O}_3$  и УВ, поставляемые транспортом. В последнем случае в АВ накапливаются пероксиды, которые при неблагоприятных метеорологических условиях вызывают фотохимические ожоги [30].

$\text{NO}_2$  является предшественником фотохимического смога. При контакте  $\text{NO}_x$  с влажной поверхностью легких образуются  $\text{HNO}_3$  и  $\text{HNO}_2$ , поражающие альвеолярную ткань, что приводит к отеку легких и сложным рефлекторным расстройствам. При отравлении  $\text{NO}_x$  в крови образуются нитраты и нитриты. Действуя непосредственно на артерии, они вызывают расширение сосудов и снижение кровяного давления. Попадая в кровь, нитриты превращают оксигемоглобин в метгемоглобин. Повреждение эритроцитов приводит к появлению метгемоглобина в моче и к гипоксии.

У человека раздражение в зеве появляется при концентрации  $120 \text{ мкг} / \text{м}^3$  (в пересчете на  $\text{NO}_2$ ), кашель — при  $200 \text{ мкг} / \text{м}^3$ . При многочасовом воздействии переносимы концентрации не выше  $70 \text{ мкг} / \text{м}^3$ . При кратковременном воздействии считаются опасными  $200\text{--}300 \text{ мкг} / \text{м}^3$ . Концентрация  $150 \text{ мкг} / \text{м}^3$  в течение 4 мин вызывает ощущение удушающего

запах, кашель, раздражение глотки. При вдыхании концентрации  $90 \text{ мкг} / \text{м}^3$  в течение 15 мин ощущается выраженный неприятный запах, раздражение глотки, позывы на кашель, слюноотделение, при  $20 \text{ мг} / \text{м}^3$  — легкий запах,  $10 \text{ мкг} / \text{м}^3$  — чуть заметный запах, при  $3 \text{ мг} / \text{м}^3$  — никаких явлений. При уровне экспозиции  $\text{NO}_2$   $560 \text{ мкг} / \text{м}^3$  отмечается снижение легочной функции. У больных БА была обнаружена прямая корреляционная зависимость между тяжестью приступами удушья и уровнем  $\text{NO}_2$  и низкая обратная корреляция с температурой воздуха [31].

Фотооксиданты и "летний смог" образуются в воздушных массах содержащих первичные загрязнители ( $\text{NO}_x$ , углеводороды) под действием фотохимических реакций и представляют собой смесь активных химических веществ, таких как  $\text{O}_3$ , пероксиацетилнитрат и перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). В обычном состоянии кислород существует в виде двухатомной молекулы ( $\text{O}_2$ ). При высоких давлениях он образует в небольших количествах молекулы  $\text{O}_4$ , в тихом электрическом разряде — молекулы  $\text{O}_3$ , которые являются чрезвычайно сильным окислителем и относятся к веществам 1-го класса опасности, оказывают резко выраженное раздражающее действие на верхние дыхательные пути, бронхи, вызывая их спазм. Поражение легких носит характер респираторного стресса. Развиваются множественные геморрагии и отек. Повреждения локализуются в бронхиолах и в местах перехода проводящих дыхательных путей в респираторные отделы. При длительной ингаляции могут развиваться опухоли легких.  $\text{O}_3$  изменяет активность ряда ферментов эритроцитов, действует на SH-группы их оболочек, в результате чего снижается осмотическая резистентность эритроцитов. При интоксикации  $\text{O}_3$  нарушаются баланс биогенных аминов в организме, хромосомный аппарат лимфоцитов, метаболические процессы в печени, отмечается поражение сердечно-сосудистой и нервной систем, снижается устойчивость к инфекции. Механизм действия  $\text{O}_3$  определяется его свойствами сильного окислителя, образованием свободных радикалов и перекисным окислением липидов. Токсичность  $\text{O}_3$  обусловлена образованием промежуточных продуктов, озонидов и гидропероксидов, которые воздействуя на эритроциты, увеличивают содержание в них метгемоглобина, снижают уровень SH-групп, активность Г-6-ФДГ, холинэстераз [32].

В европейских странах концентрации  $\text{O}_3$  выше в пригородных и сельских зонах, чем в центре города. Фотохимическое загрязнение в концентрации  $0,2 \text{ мг} / \text{м}^3$  и более преимущественно ассоциируется с раздражением глаз и небольшими изменениями легочной функции, особенно у детей или лиц, занимающихся тяжелым физическим трудом.  $\text{O}_3$  вызывает воспалительные изменения в слизистой носа и бронхоальвеолярного пространства, что подтверждается увеличением в промывной жидкости эозинофилов, нейтрофилов и провоспалительных цитокинов [33]. Уже при этой концентрации отмечается

снижение парциального давления кислорода в артериальной крови и повышение сопротивления бронхов. Как у здоровых, так и у больных БА  $\text{O}_3$  вызывает кашель, одышку, боль в груди, снижение показателей форсированного выдоха, затруднение форсированного вдоха и повышение неспецифической бронхиальной реактивности [34, 35]. Индивидуальная чувствительность к  $\text{O}_3$  отличается большими колебаниями, кривая доза-ответ имеет нелинейный вид, пороговый эффект отсутствует. При повторной экспозиции низкими концентрациями  $\text{O}_3$  наступает быстрая адаптация [36–38]. Физическая нагрузка и длительность воздействия существенно увеличивают ответную реакцию, у больных БА при этом повышается и чувствительность к ингалируемым аллергенам. У здоровых лиц экспозиция  $\text{O}_3$  ведет к увеличению БР на гистамин и метахолин, но неизвестно, сохраняются ли эти изменения после окончания действия  $\text{O}_3$ . Исследования распространенности БА и атопических заболеваний при продолжительной экспозиции  $\text{O}_3$  единичные и недостаточны для окончательного заключения [39]. При хроническом действии  $\text{O}_3$  в концентрациях  $1\text{--}3 \text{ мг} / \text{м}^3$  у бортпроводников сверхзвуковых самолетов во время полета отмечается раздражение глаз, верхних дыхательных путей, сухой кашель, одышка, боли в грудной клетке при глубоком вдохе, головные боли, носовые кровотечения, гипотония. Увеличение числа ОРВИ отмечается уже при концентрации выше  $0,12 \text{ мг} / \text{м}^3$ . ПДКс.с.  $\text{O}_3$  в атмосферном воздухе в нашей стране составляет  $0,03 \text{ мг} / \text{м}^3$ , ПДКм.р. —  $0,16 \text{ мг} / \text{м}^3$ . В США принят пороговый уровень  $\text{O}_3$   $0,12 \text{ мг} / \text{м}^3$ , а максимальная допустимая однократная — концентрация  $0,24 \text{ мг} / \text{м}^3$ . Агентством по охране окружающей среды США установлены уровни  $\text{O}_3$ , при которых необходимо применение защитных мер:  $0,2 \text{ мг} / \text{м}^3$  — настораживающий,  $0,8 \text{ мг} / \text{м}^3$  — предупреждающий,  $1,0 \text{ мг} / \text{м}^3$  — чрезвычайный, при  $1,2 \text{ мг} / \text{м}^3$  — наносящий значительный ущерб [40].

В фотохимических реакциях кроме  $\text{O}_3$  образуются альдегиды, одним из представителей которых является формальдегид (Фд). Альдегиды образуются в результате неполного окисления углеводородов и входят в состав фотооксидантного смога. Эти вещества оказывают раздражающее действие на слизистые оболочки глаз, носа, горла и кожу. Запах Фд ощущается при его концентрации  $0,060\text{--}0,065 \text{ ppm}$ , а раздражающий эффект в зависимости от точки приложения появляется при концентрации от  $0,01$  до  $0,9 \text{ ppm}$ . Фд является важным источником гидропероксидного радикала, который может окислять  $\text{NO}$  в  $\text{NO}_2$  и играть важную роль в образовании кислотного смога [41].

Оксид углерода ( $\text{CO}$ ) является продуктом горения органических материалов в присутствии качественно недостаточного количества  $\text{O}_2$ . Содержание  $\text{CO}$  в выхлопных газах двигателей может достигать  $12 \%$ . При работе двигателя на малых оборотах, торможении или ускорении концентрация этого газа в  $2,5\text{--}4$

раза выше, чем на перегоне. Увеличение концентрации СО определяется на 500 м вдоль магистрали и 150 м — поперек, вглубь жилых построек. Средние концентрации СО на магистральных улицах составляют 6–57 мг / м<sup>3</sup>, максимальные — 170–230 мг / м<sup>3</sup>. В тоннелях концентрации этого вещества достигают 290–600 мг / м<sup>3</sup>, а в выбросах из многоэтажных гаражей могут достигать 2 000 мг / м<sup>3</sup>. Самоочищение воздуха магистральных улиц от выбросов автотранспорта происходит при скорости ветра выше 3 м / с. Средняя длительность пребывания СО в атмосфере достигает 2 мес. Воздушным потоком СО поднимается в стратосферу, где окисляется до СО<sub>2</sub>, а также взаимодействует с гидроксильными радикалами с образованием Фд и участвует в реакции восстановления HNO<sub>3</sub> до NO<sub>2</sub>. СО поглощается почвенными грибами, микроорганизмами, растениями, окисляя его до СО<sub>2</sub> [42].

При горении в кухне кубатурой 16 м<sup>3</sup> 3 газовых горелок в течение 2 часов, концентрация СО увеличивается в 11 раз, достигая 37–40 мг / м<sup>3</sup>. При этом содержание карбоксигемоглобина (СОНб) крови здоровых людей увеличивается в 2 раза [43]. В присутствии СОНб количество оксигемоглобина в крови уменьшается, что ведет к гипоксии тканей. СО соединяется с цитохромом и цитохромоксидазой, угнетает активность тирозиназы и сукцинатдегидрогеназы в печени, сердце, мозге. При небольшой экспозиции СО прежде всего страдает нервная система и головной мозг с нарушением функции и обмороком, миокард — с нарушением ритма сердца, и другие мышцы. При повышении концентрации СО в альвеолярном воздухе на каждые 5,6 ppm содержание СОНб в крови увеличивается на 1 %. При ряде острых отравлений смерть наступала при относительно невысоком содержании СОНб — 45–55 % и явлениях молочно-кислого ацидоза. Хроническое отравление СО может развиваться без аноксемии. СО влияет на углеводный обмен, нарушает фосфорный обмен, водно-солевой обмен с гиперкалиемией, азотистый обмен, липидный обмен с повышением содержания липидов в плазме и усиленным отложением холестерина в стенках сосудов, вызывает трофические расстройства кожи. При этом, прежде всего страдают органы чувств, особенно зрение. Снижение цветовой и световой чувствительности глаз отмечается уже при концентрации 6 мг / м<sup>3</sup> в течение 25 мин. Женщины более устойчивы к токсическому действию СО, чем мужчины. В среднем "нормальный" уровень СОНб в крови человека составляет 5–6 %. При концентрации его 10–15 % можно предполагать хроническое отравление. Выведение СО происходит, главным образом, через дыхательные пути: 60–70 % выделяется человеком в течение 1 часа и в дальнейшем выделение продолжается 3–4 часа. При хроническом отравлении содержание СО крови остается повышенным длительное время, и выделение его из организма в этих случаях растянуто. Острые отравления у беременных проте-

кают тяжелее, чем у небеременных. Внутриутробная гибель плода, ранняя постнатальная смертность достигают 65 %. Нарушения развития плода и новорожденных, уродства, задержка психомоторного развития у детей наблюдаются в 10–20 % случаев [44, 45].

СО входит в состав сигаретного дыма. В табачном дыме содержится 0,5–1,0 % СО и у курильщиков концентрация СОНб в крови может увеличиваться до 10–15 %, между тем как у некурящих содержание СОНб в крови составляет 1–2 %. Беременность у курящих женщин протекает тяжелее, чем у некурящих, а новорожденные дети весят меньше, предрасположены к развитию сердечно-сосудистой патологии. Это связано с врожденной повышенной чувствительностью к повреждающему действию табака и с истончением стенки коронарных артерий. Увеличение СОНб в крови снижает диффузию СО из альвеол в капилляры [46]. Кроме того, связь СО с Нб очень сильная и количество его для контакта со свежими порциями СО уменьшается. При содержании СОНб в крови 10 % человек отмечает одышку при напряженной мышечной работе, 20 % — одышку при умеренной работе и слабую головную боль, 30 % — заметную головную боль, легкую утомляемость, раздражительность, расстройство суждений, далее симптомы асфиксии нарастают.

Свинец (Pb) является высокотоксичным химическим веществом. Средняя годовая концентрация (Сг.с.) его в АВ не должна превышать 0,5 мкг / м<sup>3</sup>. Токсичность Pb проявляется в процессе взаимодействия с различными ферментами, в связи с чем практически все органы можно считать органами-мишенями. Доказано его действие на кроветворную систему, нервную систему, почки, репродуктивные органы, сердечно-сосудистую систему, иммунную систему, печень, эндокринную систему, желудочно-кишечный тракт [47, 12]. Вне помещений Pb присутствует в АВ в форме частиц с аэродинамическим диаметром менее 1 мкм. Количество его в составе органических соединений не превышает 10 %. Источниками Pb являются свинцовые руды, каменный уголь, этилированный бензин, краски, питьевая вода, поступающая по оцинкованным трубам.

Кадмий (Cd) поступает в организм человека через органы дыхания с частицами диаметром 0,1–10 мкм и с пищей. Основным источником Cd является цветная металлургия. В промышленных районах его концентрация в АВ в 50 раз выше, чем в сельских. Cd относится к веществам 1 класса опасности и обладает канцерогенным эффектом, Сг.с. Cd составляет 5 нг / м<sup>3</sup> в год. Табачный дым содержит высокие концентрации Cd. При выкуривании 1 пачки сигарет в организм поступает около 1 мкг Cd. Другие соединения этого металла, поступающие с вдыхаемым воздухом, усваиваются на 10–40 %. Если с воздухом в организм человека поступает 0,26 мкг Cd, то из пищеварительного тракта — в 10–12 раз больше [47, 12]. В организме человека нет системы, направленной на выведение этого металла, поэтому период его

полувыведения составляет 25 лет с накоплением в печени и почках. В экологически чистых районах у некурящих лиц ежедневное поступление Cd составляет 6 мкг в сут., а на загрязненной местности у курьщиков — 115 мкг в сут.

*Взвешенные частицы: источники, распределение и концентрации их в АВ и органах дыхания человека.*

Размер частицы выражается с точки зрения их аэродинамического диаметра, определяемого как диаметр единицы плотности сферы, которая имеет ту же самую устойчивую скорость. Различие между фракцией PM10 и общим количеством ВЧ несущественно, но образование их и физиология процесса поступления в органы дыхания указывают на важность для правильной оценки выделения этой фракции взвешенных частиц [48].

Частицы с массой 10 мкг и менее существуют в атмосфере в бимодальном диапазоне с пиками возникающими между 0,1-1,0 мкм и 2-10 мкм. Третий диапазон частиц диаметром менее 0,1 мкм известен как "ультрамелкая форма" или "Aitken nuclei mode". Они являются продуктом гомогенной ядернизации сверхнасыщенных паров (SO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, NO<sub>x</sub> и продуктов горения). В связи с физической мобильностью, обусловленной Броуновским диффузионным движением, эти частицы находятся в атмосфере короткое время.

Размер 0,1-1,0 мкм известен как "накопительная форма" или "мелкая форма". Они формируются коагуляцией частиц "сверхмелкой формы" через газовой-частичковый конверсионный процесс известный как гетерогенная ядернизация, и конденсацией газов в предшественники частиц в аккумуляционной форме. В промышленных странах большинство их представляют сульфаты (SO<sub>4</sub> 2-), нитраты (NO<sub>3</sub>-), аммоний (NH<sub>4</sub>+), элементарный и органический углерод. В дополнение они содержат разнообразные следы металлов, формирующиеся в процессе сгорания. Маркерами промышленных источников выбросов являются S и определенные металлы, такие как ванадий, никель, селен. Кроме того, в этой фракции частиц можно обнаружить такие металлы, как свинец, кадмий, медь, цинк. Сульфаты, нитраты и аммоний являются продуктами газовой-частичковой конверсии SO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub> и аммиака (NH<sub>3</sub>). В ней могут быть представлены также грибы, бактерии, пыльца, дрожжи, вирусы. Мелкие частицы слишком малы, чтобы осесть под тяжестью, и слишком велики, чтобы коагулировать в большие частицы. Поэтому они могут сохраняться в атмосфере в течение дней и недель и переноситься на большие дистанции от сотен до тысяч километров. В этом размере существуют частицы табачного дыма и частицы, образующиеся в результате атмосферных реакций (например, фотохимический смог). Они образуются в результате сгорания угля, масла, газа, дизельного топлива, древесины. Кроме того, эти частицы образуются в результате атмосферной трансформации продуктов

NO<sub>x</sub>, SO<sub>2</sub> и органических веществ, включая биологические. Концентрация спор в приземном воздухе достигает максимума в период с июля по сентябрь и в это время концентрация спор грибов в атмосфере в несколько раз превышает концентрацию пыльцы. В конце июля концентрация спор разных групп может достигать 4 тыс. штук в м<sup>3</sup>. Многие грибные споры являются сильными аллергенами, например альтернария, кладоспориум, ганодерма и некоторые виды базидио- и аскоспор. У 20 % пациентов с симптомами сенной лихорадки эти проявления, помимо прочего, связаны с грибными спорами, а в 3-6 % случаев — исключительно с ними [49].

Формирование частиц крупных размеров происходит в результате ресуспендирования пыли. Эта пыль состоит из частиц почвы, пепла, оксидов кремния, алюминия, магния, титана, железа, CaCO<sub>3</sub>, NaCl, морской соли. В нее входят также частицы пыльцы, спор грибов, частей растений. В атмосфере они сохраняются минуты и часы, и могут переноситься на расстояние от одного до десятков километров. Наиболее важный фактор в передвижении больших частиц из нижних слоев атмосферы (тропосферы) — гравитационное осаждение. Частицы размером 1-20 мкм при окончательном осаждении подчиняются закону Стокса и скорость зависит от плотности частицы, силы тяжести, диаметра частицы и кинематической скорости воздуха.

Процесс осаждения частиц в органах дыхания во многом зависит от их размера, формы, плотности и реактивности, которые и определяют, как частицы будут транспортироваться, а также реагировать в респираторном тракте человека. Местоположение частицы в органах дыхания находится в зависимости от ее аэродинамического диаметра и других факторов. Большинство частиц диаметром более 10 мкм и около 60-80 % частиц 5-10 микрон осаждаются в районе носоглотки. Частицы большего диаметра попадают под действие сил инерции и центрифугирования. Очень малые частицы (менее 0,1 мкм) проникают и депонируются глубоко в легких силами диффузии. Предположительный уровень депонирования частиц различного размера показан в табл. 2. Частицы диаметром менее 2,5 мкм вдыхаются глубоко в легкие и могут представлять большую опас-

**Таблица 2**  
**Проникновение в респираторную систему частиц различного диаметра (US EPA National Ambient Air Quality Standard)**

Размер частиц (микрон)	Проникновение в респираторную систему
≥11	не проникают
7-11	носовые ходы
4,7-7	глотка
3,3-4,7	трахея и бронхи первого порядка
2,1-3,3	бронхи второго порядка
1,1-2,1	терминальные бронхи
0,65-1,1	бронхиолы
0,43-0,65	альвеолы

ность, чем сравнимая по массе концентрация более крупных частиц. Они обходят защитные механизмы респираторной системы, такие как реснички, и способны разнести относительно высокие концентрации потенциально вредных веществ, являясь причиной тяжелого повреждения на клеточном уровне.

Рассеивание в воздухе от одного стационарного источника подчиняется модели Гауса и позволяет оценить концентрацию загрязнителей на расстоянии до 30 км [48]. Для расчетов распространения сульфатов, нитратов и  $O_3$  были разработаны и другие системы анализа, учитывающие конверсионную скорость. Для очень маленьких частиц, захваченных между грунтом и без инверсии, концентрация, осредненная для всех возможных направлений ветра, будет снижаться как  $1/r$ . Население внутри территории между радиусом  $r$  и  $r + dr$  от источника будет  $2\pi r \times dr$ . Если действие на человека пропорционально концентрации, то суммарный эффект для населения на радиусе  $r$  будет пропорционален этим двум факторам и независим от радиуса. Для частиц, которые не имеют химической активности в атмосфере, депонирование является функцией размера частиц. Минимальное планируемое осаждение по отношению к размеру частицы — 0,5 мкм. Ниже 2,5 мкм скорость осаждения составляет около 0,1 см / с, а измеренные значения колеблются между 0,1 и 1 см / с. Если частицы захватываются на высоте 2 000 м в атмосфере, то при скорости осаждения 0,1 см / с время их жизни составляет 200 дней. При обычном устойчивом ветре 7 м / с частицы могут распространяться на 13 000 км. При этом концентрация будет снижаться со скоростью, обратно пропорциональной средней частоте выпадения дождей.

#### Оценка риска повреждения органов дыхания под действием загрязнения АВ

Последние 20 лет усилия ученых были направлены на определение пороговых уровней загрязнителей, ниже которых не отмечаются вредные эффекты [7, 50]. Совершенствование методик исследования привело к тому, что неблагоприятные эффекты стали выявляться при концентрациях примесей более низких, чем предполагалось ранее. Некоторые исследователи стали выявлять линейные зависимости, пропорциональные связи экспозиция-ответ, без пороговых концентраций. *D. Dockery, A. Pope* [51] провели метаанализ данных исследований об эффектах, возникающих у населения при острой экспозиции ВЧ (от 1 до 5 дней) и хронической экспозиции (1 год и более). Наиболее неблагоприятный эффект был связан с  $PM_{10}$ . Острая экспозиция ВЧ с повышением концентрации  $PM_{10}$  на 10 мг / м<sup>3</sup> влекла за собой рост общей смертности на 1 %, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний — на 1,4 % и смертности от болезней органов дыхания — на 3,4 % (острое действие). При этом количество госпитализаций в легочное отделение увеличилось примерно на 0,8 % и обращение в скорую помощь — на 1,0 %, а

для больных БА — на 1,9 % и 3,4 %, соответственно. В периоды загрязнения АВ больные БА отмечали увеличение приступов астмы и на 3,0 % раз чаще пользовались лекарствами, расширяющими бронхи.

В исследовании среди населения 53 городов США на основании анкетного метода и осмотра врача было установлено, что после стандартизации по возрасту, полу и курению сигарет среднегодовые концентрации ВЧ в АВ были ассоциированы с повышенным риском хронического бронхита (ХБ; OR = 1,07; 95 % CI 1,02–1,12) [52]. Среди лиц НК повышение риска ХБ определяется уже с концентрации 10 мкг / м<sup>3</sup> с зависящим от дозы возрастом риска при увеличении экспозиции.

Исследование *G. Ciappi, C.A. Perucci* [53] показало, что в индустриальной части города дети чаще имели кашель и мокроту (OR = 1,5), ринит (OR = 1,7), переносили пневмонию (OR = 1,7) и респираторные инфекции (OR = 1,4), чем сверстники в сельской местности. Загрязнение АВ не влияло на распространенность атопии, и частота положительной кожной реактивности была одинаковой у детей промышленной (22 %) и сельской территорий (20,2 %). В тоже время атопия и загрязнение воздуха имели аддитивный эффект в отношении БА и ОРВИ в раннем возрасте с индексом синергизма (ИС) 1,04 и 1,27, соответственно; а также кашля и мокроты (ИС = 1,59), ринита (ИС = 3,01) и пневмонии (ИС = 2,75).

*E. Karpotova et al.* [54] провели исследование среди 200 детей 3–7 лет на двух территориях Братиславы с разными климатическими характеристиками и концентрацией  $NO_2$ ,  $SO_2$ , ВЧ. Было показано, что концентрация примесей АВ не оказывала влияния на частоту ОРВИ, но при повышении уровней этих трех загрязняющих веществ отмечалось увеличение числа тяжелых форм заболеваний. Число новых случаев ОРВИ было связано с месяцем года, температурой АВ и влажностью.

Несмотря на многочисленные исследования по оценке влияния загрязнения АВ на здоровье людей, пока никому не удалось четко установить причинную связь между ними. Вероятно, это можно будет сделать только в результате дальнейшего накопления научных данных, полученных при популяционных и когортных исследованиях.

#### Литература

1. *Большаков А.М., Крутько В.Н., Пуццлло Е.В.* Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье населения. М.: Эдиториал УРСС; 1999.
2. *Алексеев С.В., Пивоваров Ю.П.* Экология человека. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2001.
3. *Безуглая Э.Ю.* Загрязнение атмосферы городов. В кн.: Фешбах М. (ред.) Окружающая среда и здоровье населения России. М.: ПАИМС; 1995.
4. *Биличенко Т.Н., Чигирева Э.И., Ефименко Н.В. и др.* Загрязнение атмосферного воздуха и болезни органов дыхания у населения. Пульмонология 2003; 1: 9–21.

5. *Viegi G., Annesi-Maesano I.* Lung diseases induced by indoor and outdoor pollutants. Eur. Respir. Monograph. 1999; 4: 214–241.
6. American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Part I. Am. Rev. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 3–50.
7. American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Part II. Am. Rev. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 477–498.
8. *Rossi O.V., Kinnula V.L., Tienari J., Huhti E.* Association of severe asthma attacks with weather, pollen, and air pollutants. Thorax 1993; 48 (3): 244–248.
9. Royal Commission on Environmental Pollution. Eighteenth report: Transport and the environment. London: HMSO; 1994.
10. *Губернский Ю.Д., Калинина Н.В., Мельникова А.И.* Эколого-гигиеническая оценка влияния факторов внутрижилищной среды на аллергизацию населения. Гиг и сан. 1998; 4: 50–54.
11. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А. и др. под ред. Ю.А.Рахманина, Г.Г.Онищенко. М.: НИИ ЭЧ и ГОС; 2002.
12. Exposure assessment in studies on the chronic effects of long-term exposure to air pollution. Report on a WHO / HEI Workshop. Bonn, Germany. 4–5 February, 2002. Bonn; 2003.
13. *Abbey D.E., Ostro B.E., Petersen F., Burchette R.J.* Chronic respiratory symptoms associated with estimated long-term ambient concentrations of fine particulates less than 2.5 microns in aerodynamic diameter (PM<sub>2.5</sub>) and other air pollutants. J. Exp. Anal. Environ. Epidemiol. 1995; 5: 137–159.
14. *Пинигин М.А. и др.* Мониторинг загрязнения атмосферного воздуха при изучении его влияния на здоровье населения. В кн.: Потапов А.П. (ред.) Социально-гигиенический мониторинг — практика применения и научное обеспечение. Сборник науч. трудов. М.: 2000. 361–366.
15. О списке приоритетных веществ, содержащихся в окружающей среде, и их влиянии на здоровье населения: Информ. письмо департамента госсанэпиднадзора МЗ РФ № И/109-111 от 07.08.97. М.; 1997.
16. *Пинигин М.А.* Теория и практика оценки комбинированного действия химического загрязнения атмосферного воздуха. Гиг и сан. 2001; 1: 13–23.
17. *Пинигин М.А.* Задачи гигиены атмосферного воздуха и пути их решения на ближайшую перспективу. Гиг и сан. 2000; 1: 3–8.
18. *Пинигин М.А., Черепов Е.М., Сафиуллин А.А. и др.* Эпидемиологическое обоснование ПДК зерновой пыли в атмосферном воздухе. Гиг и сан. 1998; 4: 9–13.
19. *Пинигин М.А.* Гигиенические основы оценки степени загрязнения атмосферного воздуха. Гиг и сан. 1993; 7: 4–8.
20. *Пинигин М.А.* Состояние и перспективы количественной оценки влияния химического загрязнения атмосферы на здоровье населения. Гиг и сан. 2001; 5: 53–58.
21. *Протасов В.Ф., Молчанов А.В.* Экология, здоровье и природопользование в России. М.: Финансы и статистика; 1995.
22. Мониторинг качества атмосферного воздуха для оценки воздействия на здоровье человека: (Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия № 85. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро). Копенгаген; 2001.
23. *Бандман А.Л.* Сера и ее соединения. В кн.: Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I–IV групп: Справ. изд. / Бандман А.Л., Волкова Н.В., Грехова Т.Д. и др.; под ред. В.А.Филова и др. Л.: Химия; 1989. 170–256.
24. *Gearhart J.M. and Shlesinger R.B.* Sulfur acid-induced changes in the physiology and structure of the tracheo-bronchial. Environ. Hlth Perspect. 1989; 79: 127.
25. *Linton R.W., Loh A., Natusch D.F. et al.* Surface predominance of trace elements in airborne Particles. Science 1976; 191: 8852.
26. *Peden D.B.* The effect of air pollution in asthma and respiratory allergy. The American experience. Allergy Clin. Immunol. News 1995; 7: 19–23.
27. *Pope C.A. 3d., Kanner R.E.* Acute effects of PM<sub>10</sub> pollution on pulmonary function of smokers with mild to moderate chronic pulmonary diseases. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 147: 1334–1335.
28. *Русин В.Я.* Азот и его соединения. В кн.: Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I–IV групп: Справ. изд. / Бандман А.Л., Волкова Н.В., Грехова Т.Д. и др.; ред. В.А.Филова и др. Л.: Химия; 1989. 9–47.
29. *Филонов В.П.* Окись азота как загрязнитель атмосферного воздуха и ее гигиеническая характеристика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1984.
30. *Гуревич А.П. и др.* Гиг и сан. 1986; 5: 56–58.
31. *Rossi O.V., Kinnula V.L., Tienari J., Huhti E.* Association of severe asthma attacks with weather, pollen, and air pollutants. Thorax 1993; 48 (3): 244–248.
32. *Минкина Н.А.* Кислород и озон. В кн.: Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V–VIII групп: Справ. изд. / Бандман А.Л., Волкова Н.В., Грехова Т.Д. и др.; под ред. В.А.Филова и др. Л.: Химия; 1989. 150–169.
33. *Graham D.E., Koren H.S.* Biomarkers of inflammation in ozone-exposed humans. Comparison of the nasal and bronchoalveolar lavage. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 142: 152–156.
34. Commission of the European Communities. Directorate-General XII. Science research and development. COST 613/2 report series on air pollution epidemiology. Report number 2. Health effect assessment. Brussel; 1992.
35. Consultation on guiding principles for the use of biological markers in the assessment of human exposure to environmental factors — an integrative approach of epidemiology and toxicology. Draft conclusions and recommendations. Cracow, Poland 13–14 September 1993. WHO, European Centre for environment and health. Cracow; 1993.
36. *Folinsbee L.J., Bedi J.F., Horvath S.M.* Respiratory responses in human repeatedly exposed to low concentrations of ozone. Am. Rev. Respir. Dis. 1980; 121: 431–439.
37. *Folinsbee L.J.* Human health effects of air pollution. Environ Hlth Perspect. 1993; 100: 45–56.
38. *Folinsbee L.J., Hortsman D.H., Kehrl H.R. et al.* Respiratory responses to repeated prolonged exposure to 0,12 ppm ozone. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 98–105.
39. *Stern B.R., Raizenne M.E., Burnett R.T. et al.* Air pollution and childhood respiratory health: Exposure to sulfate and ozone in 10 Canadian rural communities. Environ Research 1994; 66: 125–142.

40. Commission of the European Communities. Directorate-General XII for science, research and development. COST 613 / 2 reports series. Report number 6. Time activity patterns in exposure assessment. Luxembourg, 1995.
41. *Chovin P., Roussel A.* Des polluants atmospheriques. Paris: Masson et C-ie editeurs; 1973.
42. Commission of the European Communities. Directorate — General XII. Science research and development. Air pollution epidemiology reports series on air pollution Epidemiology. Report number 1. Exposure assessment in air pollution epidemiology. Brussels; 1991.
43. *Минкина Н.А.* Оксиды углерода. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I–IV групп: Справ. изд. / Бандман А.Л., Гудзовский Г.А, Дубейковская Л.С. и др.; под ред. В.А.Филова и др. Л.: Химия; 1988. 303–324.
44. *Barois A. et al.* Intens. Care Med. 1980; 6 (1): 57–61.
45. *Longo L.D.* Am. J. Obstetr. Gynecol. 1977; 129 (1): 69–103.
46. *Frans A., Stanescu D.C., Veriter C. et al.* Smoking and pulmonary diffusing capacity. Scand. J. Respir. Dis. 1975; 56: 165–183.
47. *Авцын А. П., Жаворонков А.А., Руш М.А., Строчкова Л.С.* Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина; 1991.
48. *Spengler J., Wilson R.* Emissions, dispersion and concentration of particles. In: Wilson R., Spengler J.D., eds. Particles in our air. Concentrations and health effects. Edited by R. Wilson and J.D. Spengler. Cambridge, Mass: Harvard University Press; Harvard School of Public Health; 1996. 41–62.
49. *Мюллер Э., Леффлер В.* Микология. М.: Мир; 1995. 146–147.
50. *Askermann-Liebrich U., Leuenberger P., Schwartz J. et al.* Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997.; 155: 122–129.
51. *Dockery D., Pope A.* Epidemiology of acute health effects: summary of time-series studies. Jn: Wilson R., Spengler J.D., eds. Particles in our air. Concentrations and health effects. Cambridge, Mass: Harvard University Press; Harvard School of Public Health; 1996. 122–147.
52. Air pollution and daily mortality in Birmingham, Alabama. Environmental epidemiology program. Harvard School of Public Health. Boston, MA 02115. Am. J. Epidemiol. 1993; 137 (10): 1136–1147.
53. Effects of environment on atopic status and respiratory disorders in children. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92 (4): 616–623.
54. *Karpatova E., Michalickova J., Prikazsky V.* Air pollution and the occurrence of recurrent respiratory tract diseases in children in the first years of life. Cesk. Pediatr. 1993; 48 (6): 354–359.

Поступила 07.07.06  
© Биличенко Т.Н., 2006  
УДК 616.2-02:614.71