

## Влияние антропогенных поллютантов атмосферы на распространенность врожденных пороков развития среди новорожденных

Н.М. Агарков<sup>1,2</sup>, М.И. Чурносков<sup>2</sup>, О.А. Осипова<sup>2</sup>, О.В. Шарапова<sup>3</sup>, А.А. Модестов<sup>4</sup>,  
Е.Н. Коровин<sup>5</sup>, Н.В. Эккерт<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», Курск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный технический университет», Воронеж, Россия;

<sup>6</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

## Effect of Anthropogenic Atmospheric Pollutants on the Prevalence of Congenital Malformations in Newborns

N.M. Agarkov<sup>1,2</sup>, M.I. Churnosov<sup>2</sup>, O.A. Osipova<sup>2</sup>, O.V. Sharapova<sup>3</sup>, A.A. Modestov<sup>4</sup>,  
E.N. Korovin<sup>5</sup>, N.V. Eckert<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Southwest State University, Kursk, Russia;

<sup>2</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

<sup>3</sup>V.V. Vinogradov Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Voronezh State Technical University, Voronezh, Russia;

<sup>6</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Обоснование.** Врожденные пороки развития – важные индикаторы состояния окружающей среды, а антропогенное загрязнение атмосферы во многом влияет на их частоту у новорожденных.

**Цель исследования.** Изучение причинно-следственных связей между частотой пороков развития у новорожденных и антропогенными атмосферными загрязнителями посредством применения корреляционного и дисперсионного методов и разработка математических моделей для прогнозирования формирования врожденных пороков в зависимости от конкретных поллютантов.

**Материал и методы.** Корреляционным и дисперсионным методом изучены связи основных антропогенных атмосферных загрязнителей с частотой врожденных пороков развития среди всех новорожденных в Белгороде за 2000–2015 гг. На основе регрессионного метода разрабатывались прогностические модели.

**Результаты.** Установлено наибольшее влияние на распространенность врожденных пороков развития различных систем и органов превышения в атмосфере предельно допустимых среднесуточных концентраций аммиака и оксида углерода, имеющих по 11 достоверных корреляций с изученными врожденными пороками и врожденными пороками развития в целом. Согласно результатам дисперсионного анализа максимальный уровень комбинированного влияния антропогенных загрязнителей атмосферы выявлен для врожденных пороков развития костно-мышечной системы (95,69%), лица и шеи (94,66%), ЦНС (92,31%), пищеварительной системы (93,76%).

**Заключение.** Созданные регрессионные модели на требуемом уровне обеспечивают прогнозирование разных форм врожденных пороков развития в зависимости от антропогенных поллютантов.

**Ключевые слова:** дети, врожденные пороки развития, антропогенные атмосферные загрязнители, дисперсионный метод, корреляционный анализ, регрессионный анализ.

**Для цитирования:** Агарков Н.М., Чурносков М.И., Осипова О.А., Шарапова О.В., Модестов А.А., Коровин Е.Н., Эккерт Н.В. Влияние антропогенных поллютантов атмосферы на распространенность врожденных пороков развития среди новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 34–41. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-34-41

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Агарков Николай Михайлович – д.м.н., проф. кафедры биомедицинской инженерии Юго-Западного университета, ORCID: 0000-0002-4821-3692

e-mail: vitalaxen@mail.ru/nikit4007@yadex.ru

305040 Курск, ул. 50 Лет Октября, д. 94

Чурносков Михаил Иванович – д.м.н., проф., зав. кафедрой медико-биологических дисциплин Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0003-1254-6134

Осипова Ольга Александровна – зам. дир. медицинского института по научной и международной деятельности, зам. дир. Центра дополнительного медицинского и фармацевтического образования, аккредитации и сертификации, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0002-6254-6148

308015 г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Шарапова Ольга Викторовна – д.м.н., проф., гл. врач городской клинической больницы им. В.В. Виноградова.

ORCID: 0000-0001-6157-6747

117418 г. Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 49, корп. 1

Модестов Арсений Арсеньевич – д.м.н., гл. науч. сотр. Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей,

ORCID: 0000-0001-7274-6343

125215 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Коровин Евгений Николаевич – д.т.н., проф. кафедры системного анализа и управления в биомедицинских системах Воронежского государственного технического университета

308025 Воронеж, Московский просп., д. 14

Эккерт Наталья Владимировна – д.м.н., проф. кафедры общественного здоровья и здравоохранения Первого Московского государственного медицинского института им. И.М. Сеченова

119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

**Rationale.** The congenital malformations are the important indicator of the environmental condition, and the anthropogenic pollution of the atmosphere effects strongly the incidence of malformations in the newborns.

**Purpose of the Study.** It is the study of the cause-and-effect relationship between the incidence of malformations in newborns and anthropogenic atmospheric pollutants using the correlation and variance methods, and the development of the mathematical models to predict the formation of the congenital malformations depending on the specific pollutants.

**Material and methods.** The correlation and variance methods were used to study the relationships of the main anthropogenic atmospheric pollutants with the incidence of the congenital malformations in all newborns in Belgorod city in 2000–2015. The predictive models were developed based on the regression method.

**Results.** The most effect of the excess of the maximum allowable average daily concentrations of ammonia and carbon monoxide in the atmosphere on the prevalence of the congenital malformations of various systems and organs was determined with 11 reliable correlations with the congenital malformations studied and those in general. According to the results of the analysis of variance, the maximum level of the combined effect of the anthropogenic air pollutants was revealed for the congenital malformations of the musculoskeletal system (95.69%), face and neck (94.66%), central nervous system (92.31%), digestive system (93.76%).

**Conclusion.** The regression models created at the level required assure the prediction of the various forms of the congenital malformations depending on the anthropogenic pollutants.

**Key words:** children, congenital malformations, anthropogenic air pollutants, analysis of variance, correlation analysis, regression analysis.

**For citation:** Agarkov N.M., Churnosov M.I., Osipova O.A., Sharapova O.V., Modestov A.A., Korovin E.N., Eckert N.V. Effect of Anthropogenic Atmospheric Pollutants on the Prevalence of Congenital Malformations in Newborns. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020; 65:(6): 34–41 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-34-41

К наиболее чувствительным критериям влияния факторов окружающей среды на здоровье популяции относятся показатели здоровья детей, в частности распространенность врожденных пороков развития у новорожденных. Среди факторов, оказывающих существенное влияние на частоту врожденных пороков развития, важное место занимают антропогенные загрязнители атмосферы, увеличение которых происходит интенсивно в последние годы [1–3]. Возникновение врожденных пороков развития в 40% случаев связано с мутагенным влиянием на половые клетки и эмбрионы неблагоприятных факторов окружающей среды, имеющих в большинстве случаев антропогенное происхождение [4].

Частота врожденных пороков развития в настоящее время во многих странах характеризуется увеличением в динамике, что негативно влияет на генотип и экономический потенциал нации. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2014 г. у 1 из 33 новорожденных наблюдались врожденные пороки развития, т.е. ежегодно примерно 3,2 млн детей страдают какими-либо формами инвалидности, обусловленными врожденными пороками развития. От пороков развития в мире в течение первых 28 дней жизни ежегодно умирают 270 тыс. детей [5]. Врожденные пороки служат причиной младенческой смертности почти в 1/3 случаев во всем мире [6–8].

Изложенное однозначно определяет актуальность изучения среди новорожденных врожденных пороков развития и степени воздействия на частоту последних антропогенных атмосферных загрязнителей. За последнее десятилетие появляется все больше свидетельств того, что воздействие загрязнения воздуха может быть связано с повышенным риском формирования врожденных пороков [9]. Однако имеется незначительное количество исследований, рассматривающих с позиций доказательной медицины и с адекватным математическим аппаратом воздействие атмосферных загрязнителей на частоту развития врожденных пороков в целом и на отдельные нозологии.

В большинстве случаев при изучении этого вопроса исследователи ограничиваются сравнением распространенности врожденных пороков развития в условно «чистых» и загрязненных территориях, в которых находятся преимущественно промышленные объекты с высоким выбросом загрязнителей в атмосферу, почву или воду. При изучении пороков развития у новорожденных для объективизации влияния антропогенных атмосферных поллютантов редко применяется дисперсионный анализ, позволяющий одновременно оценить воздействие множества поллютантов. Практически отсутствуют прогностические модели для оценки частоты возникновения врожденных пороков развития в зависимости от комплекса или группы антропогенных загрязнителей атмосферы.

**Цель исследования:** изучение причинно-следственных связей между частотой возникновения пороков развития у новорожденных и антропогенными атмосферными загрязнителями посредством применения корреляционного и дисперсионного методов и разработка математических моделей для прогнозирования формирования врожденных пороков в зависимости от конкретных поллютантов.

### Материал и методы исследования

Для определения причинно-следственных связей между комбинированным воздействием загрязнителей атмосферы и распространенностью пороков развития среди новорожденных использовали корреляционный и дисперсионный методы, регрессионный анализ. Единицей наблюдения за 2000–2015 гг. был новорожденный с пороком развития, родители которого проживают в Белгороде. К врожденным порокам развития относили стойкие морфологические изменения органа или всего организма, выходящие за пределы вариаций их строения. Врожденные пороки подразделяли на изолированные, системные и множественные. Информацию о них выкопировывали сплошным методом из «Извещений на ребенка с врожденными пороками развития (форма №025-11, у-98)»

и из «Сведений о медицинской помощи детям и подросткам-школьникам» за 2000–2015 гг.

Состояние атмосферного воздуха за 2000–2015 гг. оценивали на основе предельно допустимых среднесуточных концентраций основных поллютантов (ПДК с.с.) по данным Белгородской лаборатории по мониторингу загрязнения атмосферы. Учитывали основные загрязнители атмосферного воздуха: азота диоксид, углерода окись, азота окись, углеводороды (смесь), ацетон, ангидрид сернистый, толуол, водород хлористый, вещества взвешенные, пыль древесная, сажа, железа окись, марганец, пыль неорганическая ( $\text{SiO}_2$  – 20–70 %), аммиак, спирт этиловый, бензин, бензол, уайт-спирит, ксилол, керосин, кислота серная, аэрозоль сварочный, скипидар, ангидрид серный, масло нефтяное, бутилацетат, формальдегид, ангидрид уксусный, ванадия пятиокись, анилин, хрома окись, кислота азотная, водород фтористый, меди оксид, пыль цементная, гексан, пыль минеральных солей, спирт изопропиловый, пиридин, бензапирен, дихлорэтан, фреон-13, кислота муравьиная, кислота аскорбиновая, спирт бутиловый, нефрас, тетрахлорэтилен, натр едкий, фториды, бария хлорид, цинка окись, свинец.

Влияние нескольких различных атмосферных загрязнителей на частоту врожденных пороков развития изучали посредством дисперсионного анализа. Этот анализ позволяет установить существенность влияния того или иного из рассматриваемых факторов на изменчивость признака, а также определить количественно удельный вес каждой независимой переменной в их общей совокупности. Предварительно осуществляли проверку нормальности распределения данных, после чего проводили дисперсионный анализ. При этом независимыми переменными служили антропогенные загрязнители, а зависимой переменной – частота возникновения врожденных пороков развития. Для оценки статистической значимости влияния атмосферных загрязнителей использовали F-критерий Фишера.

Для разработки прогностических моделей применяли пошаговый регрессионный анализ и строили модели вида:

$Y = c + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + \dots + b_n X_n$ , где  $Y$  – распространенность врожденных пороков развития среди новорожденных детей (зависимая переменная величина);  $c$  – константа;  $b_1, b_2, b_3 \dots b_n$  – частные коэффициенты множественной регрессии между изменениями антропогенных атмосферных загрязнителей и врожденными пороками развития;  $X_1, X_2, X_3 \dots X_n$  – независимые переменные величины. При пошаговом регрессионном анализе для ввода переменной-предиктора принимали уровень значимости  $p < 0,05$ , а для вывода переменной-предиктора из модели принимали уровень значимости  $p > 0,05$ . Коэффициент детерминации регрессионной модели обозначался  $R^2$ . При регрессионном анализе определяли нормальность распре-

деления остатков, коллинеарность признаков и в случае их коллинеарности исключали из обработки. Если многомерная случайная величина ( $Y, X_1, X_2, \dots, X_k$ ) подчиняется  $(k+1)$ -мерному нормальному закону распределения, то уравнение регрессии результативного признака  $y$  по переменным  $X_1, X_2, \dots, X_k$  считалось линейным по  $x$ . При выполнении регрессионного анализа соблюдали также другие условия его применения – отсутствие зависимости между резидуалами и гомоскедастичность. Эти и ранее указанные условия линейного регрессионного анализа проверяли методом наименьших квадратов и смещенным методом оценивания.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий применяли критерий T-критерий Уайта.

## Результаты

При изучении взаимосвязей между содержанием в атмосферном воздухе наиболее распространенных загрязнителей и частотой возникновения врожденных пороков развития было установлено наличие статистически значимых линейных положительных связей (см. таблицу). Согласно результатам корреляционного анализа наиболее чувствительными к воздействию антропогенных загрязнителей атмосферы являются врожденные пороки костно-мышечной, половой и сердечно-сосудистой систем, формирование которых определяется четырьмя поллютантами (см. таблицу). При этом сильная прямая корреляция имеется между врожденным пороком развития костно-мышечной системы и превышением в атмосфере ПДК с.с. аммиака, между врожденным пороком развития половой системы и превышением в атмосфере ПДК с.с. диоксида азота. По три прямые статистически значимые корреляции с изученными загрязнителями атмосферы характерны для врожденных пороков лица и шеи, пищеварительной системы, множественных врожденных пороков развития и частоты врожденных пороков развития в целом. Следует отметить также, что наибольшее число корреляций между исследуемыми нозологиями и врожденными пороками развития в целом установлены с превышением в атмосфере ПДК с.с. оксида углерода (11 связей) и аммиака (11 связей). Это позволяет утверждать детерминирующее значение оксида углерода и аммиака в возникновении большинства врожденных пороков развития.

Изучение силы влияния загрязнителей на частоту возникновения врожденных пороков развития, проведенное с помощью дисперсионного анализа, показало, что варибельность частоты врожденных пороков ЦНС на 92,31% определяется комбинированным влиянием пыли неорганической ( $F=79, n'=15$ ), диоксида серы ( $F=22,75, n'=15$ ), оксида углерода ( $F=23,84, n'=15$ ), формальдегида ( $F=13,38, n'=15$ ),

водорода хлористого ( $F=10,31$ ,  $n'=15$ ), кислоты серной ( $F=26,54$ ,  $n'=15$ ), ацетона ( $F=10,78$ ,  $n'=15$ ). С помощью регрессионного анализа получено уравнение множественной регрессии, посредством которого можно рассчитать частоту возникновения врожденных пороков развития ЦНС в зависимости от содержания загрязнителей в атмосферном воздухе. Коэффициент детерминации данной модели составил ( $R^2=92,31\%$ ):

$$Y_1 = 30,364 - 9,726 \cdot X_1 - 518,799 \cdot X_2 - 1,527 \cdot X_3 - 2435,722 \cdot X_4 - 154,221 \cdot X_5 - 15,851 \cdot X_6 + 0,038 \cdot X_7,$$

где  $Y_1$  – прогнозируемый уровень распространенности врожденных пороков развития ЦНС,  $X_1$  – ПДК с.с. пыли неорганической,  $X_2$  – ПДК с.с. серы диоксида,  $X_3$  – ПДК с.с. углерода оксида,  $X_4$  – ПДК с.с. формальдегида,  $X_5$  – ПДК с.с. водорода хлористого,  $X_6$  – ПДК с.с. серной кислоты,  $X_7$  – ПДК с.с. ацетона. Доверительные интервалы для коэффициентов регрессии соответственно равны 8,524–10,831; 504,806–527,365; –1,038–1,724; –398,604–2487,352; –147,208–163,514; –13,682–16,271; 0,026–0,042.

Подставляя данные по загрязнению атмосферы пылью неорганической, диоксидом серы, оксидом углерода, формальдегидом, хлористым водородом, серной кислотой и ацетоном, можно рассчитать ожидаемую частоту врожденных пороков развития ЦНС у новорожденных детей. Например, в 2015 г. ПДК с.с. пыли неорганической составляла 0,2 мг/м<sup>3</sup>, ПДК с.с. диоксида серы – 0,01 мг/м<sup>3</sup>, ПДК с.с. оксида углерода – 3 мг/м<sup>3</sup>, ПДК с.с. формальдегида – 0,002 мг/м<sup>3</sup>, ПДК с.с. хлористого водорода – 0,06 мг/м<sup>3</sup>, ПДК с.с. серной кислоты – 0,06 мг/м<sup>3</sup>, ПДК с.с. ацетона –

0,05 мг/м<sup>3</sup>. Подставляя эти показатели в уравнение множественной регрессии, получаем:

$$Y_2 = 30,364 - 9,726 \cdot 0,200 - 518,799 \cdot 0,01 - 1,527 \cdot 3 - 2435,722 \cdot 0,002 - 154,221 \cdot 0,06 - 15,851 \cdot 0,06 + 0,038 \cdot 0,05 = 3,63\%.$$

Фактическая частота врожденных пороков развития ЦНС в 2015 г. составляла 3,89%, т.е. данное уравнение можно использовать для прогнозирования распространенности врожденных пороков развития ЦНС в зависимости от уровня загрязнения атмосферного воздуха.

Частота возникновения врожденных пороков развития лица и шеи, как свидетельствует дисперсионный метод, на 94,66% обусловлена комбинированным влиянием пыли неорганической ( $F=168,09$ ,  $p<0,001$ ), диоксида серы ( $F=19,68$ ,  $n'=12$ ), оксида углерода ( $F=34,19$ ,  $n'=12$ ), фенола ( $F=8,04$ ,  $n'=12$ ), аммиака ( $F=8,93$ ,  $n'=12$ ), хлористого водорода ( $F=27,31$ ,  $n'=12$ ), серной кислоты ( $F=5,82$ ,  $n'=12$ ). Уравнение регрессии для данной патологии имеет вид ( $R^2=94,66\%$ ):

$$Y_3 = 8,165 + 15,910 \cdot X_1 - 622,464 \cdot X_2 - 1,451 \cdot X_3 + 4471,101 \cdot X_4 + 75,580 \cdot X_5 - 132,650 \cdot X_6 + 96,871 \cdot X_7,$$

где  $X_1$  – ПДК с.с. пыли неорганической,  $X_2$  – ПДК с.с. диоксида серы,  $X_3$  – ПДК с.с. оксида углерода,  $X_4$  – ПДК с.с. фенола,  $X_5$  – ПДК с.с. аммиака,  $X_6$  – ПДК с.с. хлористого водорода,  $X_7$  – ПДК с.с. серной кислоты. Доверительные интервалы для нестандартизованных коэффициентов данной модели равны 13,844–18,235; –574,183–708,546; –1,208–2,536; 3885,204–4026,280; 72,084–76,155; –119,354–148,318; 90,274–105,326 соответственно.

**Таблица. Значимые коэффициенты корреляции между основными антропогенными загрязнителями атмосферного воздуха и распространенностью ВПР среди новорожденных в г. Белгороде за 2000 – 2015 годы**

**Table. Significant correlation coefficients between the main anthropogenic air pollutants and the prevalence of congenital malformations among newborns in Belgorod in 2000–2015**

ВПР систем, органов	Загрязнитель				
	оксид углерода	диоксид азота	оксид азота	аммиак	формальдегид
Лицо и шея	0,569		0,801	0,603	
ЦНС	0,488				
ССС	0,506	0,557		0,687	0,463
Дыхательная система				0,532	
Пищеварительная система	0,539			0,764	0,441
Костно-мышечная система	0,655	0,456		0,923	0,688
Мочевая система	0,497			0,601	
Половая система	0,478	0,762	0,551	0,674	
МВПР	0,474	0,486		0,612	
Кожа	0,440			0,466	
Другие	0,579			0,481	–
В целом	0,686	0,448		0,859	

*Примечание.* ВПР – врожденные пороки развития; ЦНС – центральная нервная система; ССС – сердечно-сосудистая система; МВПР – множественные врожденные пороки развития.

Распространенность врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы на 89,67% зависит от загрязнения атмосферного воздуха пылью неорганической ( $F=381,15$ ,  $n'=14$ ), фенолом ( $F=175,47$ ,  $n'=14$ ), аммиаком ( $F=69,51$ ,  $n'=14$ ), ацетоном ( $F=15,41$ ,  $n'=14$ ). Для прогнозирования данного вида пороков можно использовать следующее уравнение множественной регрессии ( $R^2=89,67\%$ ):

$$Y_4 = 22,130 - 23,970 \cdot X_1 - 2451,647 \cdot X_2 - 37,439 \cdot X_3 + 6,904 \cdot X_4,$$

где  $X_1$  – ПДК с.с. пыли неорганической,  $X_2$  – ПДК с.с. фенола,  $X_3$  – ПДК с.с. аммиака,  $X_4$  – ПДК с.с. ацетона. Нестандартизованные коэффициенты в рассмотренной модели имеют следующие доверительные интервалы:  $-21,542-26,873$ ;  $-2135,464-2688,355$ ;  $-33,415-39,859$ ;  $5,752-8,105$  соответственно.

Сочетанное влияние пыли неорганической ( $F=74,28$ ,  $n'=12$ ), оксида азота ( $F=38,54$ ,  $p<0,001$ ), хлористого водорода ( $F=7,42$ ,  $n'=12$ ) на 88,74% определяет частоту возникновения врожденных пороков развития дыхательной системы. Регрессионный анализ позволил получить следующее уравнение для прогнозирования данной врожденной аномалии ( $R^2=88,74\%$ ):

$$Y_5 = 1,294 - 4,548 \cdot X_1 + 39,966 \cdot X_2 + 3,281 \cdot X_3,$$

где  $X_1$  – ПДК с.с. пыли неорганической,  $X_2$  – ПДК с.с. оксида азота,  $X_3$  – ПДК с.с. хлористого водорода. Нестандартизованные коэффициенты в рассмотренной модели имеют следующие доверительные интервалы:  $-3,762-6,018$ ;  $32,154-41,285$ ;  $2,462-3,978$  соответственно.

Распространенность врожденных пороков развития пищеварительной системы на 93,76% детерминирована комбинированным воздействием пыли неорганической ( $F=89,62$ ,  $n'=16$ ), аммиака ( $F=62,64$ ,  $n'=16$ ), формальдегида ( $F=28,09$ ,  $n'=16$ ), ацетона ( $F=26,14$ ,  $n'=16$ ). Получено уравнение регрессии для прогнозирования врожденных пороков развития пищеварительной системы ( $R^2=93,76\%$ ):

$$Y_6 = 7,770 + 4,220 \cdot X_1 - 60,963 \cdot X_2 - 1325,265 \cdot X_3 + 3,001 \cdot X_4,$$

где  $X_1$  – ПДК с.с. пыли неорганической,  $X_2$  – ПДК с.с. аммиака,  $X_3$  – ПДК с.с. формальдегида,  $X_4$  – ПДК с.с. ацетона. Доверительные интервалы коэффициентов регрессии в данном уравнении равны  $3,708-5,214$ ;  $-58,412-64,548$ ;  $-1116,357-1563,275$ ;  $2,147-3,868$  соответственно.

Частота возникновения врожденных пороков развития костно-мышечной системы на 95,69% обусловлена сочетанным воздействием оксида азота ( $F=40,69$ ,  $n'=14$ ), аммиака ( $F=266,62$ ,  $n'=14$ ), хлористого водорода ( $F=25,81$ ,  $n'=14$ ), ацетона ( $F=6,16$ ,  $n'=14$ ). Распространенность пороков развития костно-мышечной системы можно рассчитать при помощи следующего уравнения множественной регрессии ( $R^2=95,69\%$ ):

$$Y_7 = 7,080 - 379,568 \cdot X_1 + 317,170 \cdot X_2 + 43,474 \cdot X_3 - 9,126 \cdot X_4,$$

где  $X_1$  – ПДК с.с. оксида азота,  $X_2$  – ПДК с.с. аммиака,  $X_3$  – ПДК с.с. хлористого водорода,  $X_4$  – ПДК с.с. ацетона. Доверительные интервалы коэффициентов регрессии в данном уравнении равны  $-268,154-412,307$ ;  $287,152-372,115$ ;  $40,246-44,381$ ;  $8,045-10,475$  соответственно.

Комбинированное воздействие пыли неорганической ( $F=15,36$ ,  $p<0,01$ ), растворимых сульфатов ( $F=18,93$ ,  $n'=15$ ), оксида азота ( $F=12,17$ ,  $n'=15$ ) на 61,39% определяет частоту врожденных пороков развития мочевой системы. Уравнение регрессии для данного порока развития имеет следующий вид ( $R^2=61,3\%$ ):

$$Y_8 = 1,219 - 4,119 \cdot X_1 - 45,597 \cdot X_2 + 33,912 \cdot X_3,$$

где  $X_1$  – ПДК с.с. пыли неорганической,  $X_2$  – ПДК с.с. растворимых сульфатов,  $X_3$  – ПДК с.с. оксида азота. Доверительные интервалы коэффициентов регрессии в вышеприведенной модели составляют:  $-3,654-4,858$ ;  $-43,204-48,698$ ;  $30,152-37,247$  соответственно.

Распространенность врожденных пороков развития половой системы на 87,79% обусловлена сочетанным воздействием диоксида азота ( $F=54,65$ ,  $n'=14$ ), оксида азота ( $F=14,44$ ,  $n'=14$ ), аммиака ( $F=35,87$ ,  $n'=14$ ) и ацетона ( $F=21,96$ ,  $n'=14$ ). Уравнение множественной регрессии для данной врожденной аномалии ( $R^2=87,79\%$ ):

$$Y_9 = -1,421 + 58,300 \cdot X_1 + 57,133 \cdot X_2 + 10,020 \cdot X_3 - 2,840 \cdot X_4,$$

где  $X_1$  – ПДК с.с. диоксида азота,  $X_2$  – ПДК с.с. оксида азота,  $X_3$  – ПДК с.с. аммиака,  $X_4$  – ПДК с.с. ацетона. Доверительные интервалы коэффициентов регрессии в приведенной модели составляют  $54,280-59,893$ ;  $55,372-59,154$ ;  $9,054-12,385$ ;  $-1,946-3,548$  соответственно.

Частота множественных пороков развития на 64,11% детерминируется сочетанным воздействием пыли неорганической ( $F=22,75$ ,  $n'=15$ ) и оксида углерода ( $F=6,07$ ,  $n'=15$ ). Для прогнозирования множественных врожденных пороков получено следующее уравнение множественной регрессии ( $R^2=64,11\%$ ):

$$Y_{10} = 8,016 - 22,814 \cdot X_1 + 1,056 \cdot X_2,$$

где  $X_1$  – ПДК с.с. пыли неорганической,  $X_2$  – ПДК с.с. оксида углерода. Доверительные интервалы нестандартизованных коэффициентов в этой модели равны  $-20,547-25,961$ ;  $0,728-1,652$  соответственно.

Комбинированное воздействие оксида углерода ( $F=42,30$ ,  $n'=12$ ), оксида азота ( $F=7,44$ ,  $n'=12$ ), фенола ( $F=42,77$ ,  $n'=12$ ), ацетона ( $F=114,43$ ,  $n'=12$ ) на 71,20% определяет распространенность множественных врожденных пороков развития кожи. Уравнение регрессии для пороков кожи имеет вид ( $R^2=71,20\%$ ):

$$Y_{11} = 5,391 + 0,975 \cdot X_1 - 216,107 \cdot X_2 - 1829,612 \cdot X_3 + 18,591 \cdot X_4,$$

где  $X_1$  – ПДК с.с. оксида углерода,  $X_2$  – ПДК с.с. оксида азота,  $X_3$  – ПДК с.с. фенола,  $X_4$  – ПДК с.с. аце-

тона. Нестандартизованные коэффициенты в данной модели имеют следующие доверительные интервалы: 0,758–1,827; –185,246– –258,115; –1624,157– –1973,308; 16,214–19,165 соответственно.

Частота множественных врожденных пороков развития в целом на 92,27% обусловлена комбинированным воздействием пыли неорганической ( $F=82,10$ ,  $n'=15$ ), оксида углерода ( $F=71,33$ ,  $n'=15$ ) и ацетона ( $F=28,69$ ,  $n'=15$ ). Для прогнозирования частоты множественных врожденных пороков в целом получено следующее уравнение регрессии ( $R^2=92,27\%$ ):

$$Y_n = 29,746 + 168,945 \cdot X_1 - 1,064 \cdot X_2 - 62,343 \cdot X_3,$$

где  $X_1$  – ПДК с.с. пыли неорганической,  $X_2$  – ПДК с.с. оксида углерода,  $X_3$  – ПДК с.с. ацетона. Нестандартизованные коэффициенты в данной модели имеют следующие доверительные интервалы: 152,436–172,347; –0,965– –1,478; –60,547– –66,284 соответственно.

### Обсуждение

Влияние оксида углерода на возникновение множественных врожденных пороков развития установлено в ранее выполненных единичных исследованиях, согласно которым между содержанием в воздухе данного поллютанта и распространенностью врожденных пороков развития у детей до года имеется прямая сильная связь ( $r=0,84$ ), а с концентрацией твердых взвешенных частиц коэффициент корреляции достигает 0,87 [10, 11]. Аналогичные результаты получены в Севастополе, где наиболее тесная корреляция врожденных пороков развития наблюдается с выбрасываемыми в атмосферу веществами в виде твердых суспендированных частиц ( $r=0,86$ ) и диоксидом углерода ( $r=0,69$ ) [12]. Обнаружено, что воздействие повышенных концентраций твердых частиц диаметром 10 мкм связано с множественными врожденными пороками развития сердца – относительный риск составляет 1,05 при 95%-м доверительном интервале 1,01–1,10 [13]. Умеренное увеличение риска врожденных пороков развития отмечается при воздействии твердых частиц диаметром 2,5 мкм [14]. Показано также влияние на частоту врожденных пороков развития среди детей загрязнения атмосферного воздуха диоксидом азота ( $r=0,50$ ), взвешенными частицами ( $r=0,45$ ), оксидом азота ( $r=0,37$ ), аммиаком ( $r=0,46$ ) и свинцом ( $r=0,82$ ) [15, 16].

Выявлены сильные корреляции пороков ЦНС с сероводородом ( $r=0,9$ ;  $p<0,05$ ) в воздухе, медью в воде ( $r=0,76$ ;  $p<0,05$ ); пороков мочеполовой системы с формальдегидом ( $r=0,76$ ;  $p<0,05$ ); пороков сердечно-сосудистой системы с марганцем ( $r=0,81$ ;  $p<0,05$ ) и нефтепродуктами ( $r=0,93$ ;  $p<0,05$ ) в питьевой воде; хромосомной патологии с нитратами в почве  $r=0,93$  при  $p<0,05$  [11]. Среди поллютантов атмосферного воздуха формальдегид имеет высокую степень корреляции ( $r=0,854$ ) с врожденными пороками развития [17]. На основе логистической регрес-

сии установлена статистически значимая положительная ассоциация между врожденными пороками развития ЦНС и черным дымом [18].

Для врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей характерно наибольшее количество значимых корреляций среди изученных 27 атмосферных загрязнителей [19]. Распространенность данного порока развития положительно коррелирует с выбросами в воздушный бассейн метана ( $r=0,811$ ;  $p=0,000008$ ), кислоты серной ( $r=0,694$ ;  $p=0,0005$ ), бензина ( $r=0,696$ ;  $p=0,0005$ ), сероводорода ( $r=0,693$ ;  $p=0,0005$ ), акролеина ( $r=0,676$ ;  $p=0,0008$ ), формальдегида ( $r=0,636$ ;  $p=0,002$ ), аммиака ( $r=0,627$ ;  $p=0,002$ ), водорода хлористого ( $r=0,544$ ;  $p=0,01$ ) и других загрязнителей [19].

В ряде других современных исследований показано воздействие загрязнения окружающей среды на беременных и риск врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы у новорожденных [18, 20–23]. Распространенность врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы в городе Бриндизи (Италия) связана с влиянием двуокиси серы ( $SO_2$ ) и общего содержания взвешенных частиц [20]. Для  $SO_2$  обнаружена статистически значимая ассоциация с врожденными пороками развития сердечно-сосудистой системы, в том числе с дефектом артериального протока [18]. Воздействие твердых частиц и  $CO_2$  менее 10 мкм связано с развитием врожденных пороков развития межжелудочковой перегородки [21]. Формирование последних также связано с воздействием окиси углерода, диоксида азота [22]. Установлены статистически значимые ассоциации диоксида азота, диоксида серы с повышенным риском врожденной коарктации аорты [24]. Отношение шансов для диоксида азота составляет 1,17, а для диоксида серы – 1,07 [24].

Прямая статистически значимая корреляция наблюдается между годовыми изменениями частоты врожденных пороков развития и предельно допустимой концентрации бензапирена в атмосфере ( $r=0,59$ ;  $p<0,5$ ) [3]. Однако в другом исследовании установлено, что частота врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы имеет статистически значимую связь с концентрациями в атмосферном воздухе диоксида азота ( $r=0,82$ ), взвешенных частиц ( $r=0,48$ ) и оксида азота ( $r=0,58$ ) [15].

Другие современные исследователи анализировали влияние на частоту врожденных пороков развития не конкретных атмосферных загрязнителей, а суммарного загрязнения атмосферы в различных регионах [1, 2]. Увеличение распространенности врожденных пороков развития среди детей до 1 года коррелировало с повышением индекса опасности загрязнения атмосферного воздуха [23]. Установлена корреляция между частотой возникновения врожденных пороков развития и массой выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух от предприятий

по добыче полезных ископаемых, в том числе топливно-энергетических ( $r=0,89$ ;  $p=0,0068$  и  $r=0,964$ ;  $p=0,00045$ ) [1]. Валовый объем выбросов загрязнителей в атмосферу имеет статистически значимые корреляции с частотой возникновения множественных врожденных пороков развития ( $r=0,440$ ) [19].

На основе результатов исследования влияния загрязнения окружающей среды на распространенность врожденных пороков развития в Нижнем Новгороде разработаны математические модели, показывающие данную зависимость и позволяющие прогнозировать частоту врожденных пороков развития [10]. Расчетным путем установлено, что с повышением комплексной нагрузки на 1% частота врожденных пороков развития среди детей до 1 года увеличится на 1,71%, с повышением суммарного загрязнения атмосферного воздуха и почвы на 10% частота врожденных пороков развития увеличится на 7,1 и 4,8% соответственно [10]. В целом же прогностические модели при изучении врожденных пороков развития и атмосферных загрязнителей разрабатываются редко, что не позволяет медицинским учреждениям планировать упреждающие мероприятия.

### Заключение

Антропогенные атмосферные поллютанты оказывают существенное влияние на распространен-

ность пороков развития среди новорожденных, что доказано многочисленными статистически значимыми и в ряде случаев сильными корреляциями. В наибольшей степени изученные загрязнители атмосферы влияют на частоту врожденных пороков сердечно-сосудистой системы, костно-мышечной и половой систем. Превышение среднесуточных предельно допустимых концентраций в атмосферном воздухе оксида углерода и аммиака наиболее негативно воздействует на уровень пороков развития в популяции новорожденных, что указывает на детерминирующее значение названных атмосферных поллютантов в возникновении практически всех нозологий врожденных пороков развития, за исключением пороков дыхательной систем и ЦНС. Посредством дисперсионного анализа установлена количественная степень комбинированного влияния различных поллютантов с дифференцированной оценкой воздействия каждого из них на частоту врожденных пороков в целом и изученных 11 нозологий пороков развития систем и органов. Разработан комплекс регрессионных моделей, обеспечивающих прогнозирование всех 11 нозологий и врожденных пороков развития в совокупности от приоритетных антропогенных атмосферных загрязнителей с требуемым для медицинских задач качеством.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бачина А.В., Коськина Е.В., Глебова Л.А., Попкова Л.В. Эколого-гигиенические аспекты формирования врожденных пороков развития в Кузбассе. Мать и дитя в Кузбассе. 2015; 1: 48–52. [Bachina A.V., Kos'kina E.V., Glebova L.A., Popkova L.V. Ecological and hygienic aspects of the formation of congenital malformations in the Kuzbass. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2015; 1: 48–52. (in Russ.)]
2. Сейдинов Ш.М., Ашурметов Р.И., Тогайбеков А.А., Раманова С.Т., Турманбаева А.А. Влияние экологической ситуации в туркестанском районе как фактора риска врожденных пороков развития. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2015; 12(9): 1621–1624. [Sejdinov Sh.M., Ashurmetov R.I., Togajbekov A.A., Ramanova S.T., Termanbaeva A.A. Influence the environmental situation in the Turkestan area as a risk factor for congenital malformations. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy 2015; 12(9): 1621–1624. (in Russ.)]
3. Шабалдин А.В., Глебова Л.А., Бачина А.В., Цепоккина А.В., Счастливцев Е.Л., Потанов В.П. Сравнительная характеристика встречаемости различных врожденных пороков развития плода с позиции оценки экологической опасности в крупном промышленном центре. Мать и дитя в Кузбассе 2014; 4: 19–24. [Shabal'din A.V., Glebova L.A., Bachina A.V., Tsepokina A.V., Schastlivtsev E.L., Potapov V.P. Comparative characteristics of the occurrence of various congenital malformations of the fetus from the position of environmental hazard assessment in a large industrial center. Mat' i ditya v Kuzbasse 2014; 4: 19–24. (in Russ.)]
4. Bittencourt F.V., Marghoob A.A., Kopf A.W. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. Pediatrics 2000; 106(4): 736–741. DOI: 10.1542/peds.106.4.736
5. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень №370, январь 2014. [World Health Organization. Newsletter No. 370, January 2014 (in Russ.)] <https://www.who.int/bulletin/volumes/92/1/ru/>
6. Castillo-Cadena J., Mejia-Sanchez F., López-Arriaga J.A. Congenital malformations according to etiology in newborns from the floricultural zone of Mexico state. Environ Sci Pollut Res Int 2017; 24(8): 7662–7667. DOI: 10.1007/s11356-017-8429-3
7. Ворсанова С.Г., Куринная О.С., Юров Ю.Б., Зеленова М.А., Кешичян Е.С., Воинова В.Ю. и др. Молекулярно-цитогенетическое исследование детей, родившихся недоношенными: выявление геномных аномалий. Научные результаты биомедицинских исследований 2019; 5(1): 25–51. [Vorsanova S.G., Kurinna O.S., Yurov Yu.B., Zelenova M.A., Keshishyan E.S., Voynova V.Yu., et al. Molecular cytogenetic study of preterm infants: genomic anomalies detection. Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy (Research Results in Biomedicine) 2019; 5(1): 25–51. (in Russ.)] DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-3
8. Pfeifer U., Gubler D., Bergstraesser E., Bassler D. Congenital malformations, palliative care and postnatal redirection to more intensive treatment – a review at a Swiss tertiary center. J Matern Fetal Neonatal Med 2018; 31(9): 1182–1187. DOI: 10.1080/14767058.2017.1311317
9. Farhi A., Boyko V., Almagor J., Benenson I., Segre E., Rudich Y. et al. The possible association between exposure to air pollution and the risk for congenital malformations. Environ Res 2014; 135: 173–180. DOI: 10.1016/j.envres.2014.08.024
10. Тихомирова Н.А. Изучение врожденных пороков развития в рамках социально-гигиенического мониторинга в крупном промышленном регионе. Здоровье населения и среда обитания 2008; 6: 5–7. [Tihomirova N.A.

- Study of congenital malformations in the framework of social and hygienic monitoring in a large industrial region. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* 2008; 6: 5–7. (in Russ.)]
11. Черняева Т.К., Тихомирова Н.А. Влияние химического загрязнения окружающей среды на риск развития врожденных аномалий. *Медицинский альманах* 2009; 2: 176–177. [Chernyaeva T.K., Tihomirova N.A. The influence of chemical pollution on the risk of congenital anomalies. *Meditinskii al'manakh* 2009; 2: 176–177. (in Russ.)]
  12. Ничкова Л.А., Добровольская Е.В., Никитин А.А. Оценка влияния выбросов промышленных предприятий Севастополя на заболеваемость детского населения. *Вісник СевНТУ* 2012; 132: 165–168. [Nichkova L.A., Dobvol'skaya E.V., Nikitin A.A. Assessment of the impact of emissions from industrial enterprises of Sevastopol on the morbidity of the child population. *Visnik SevNTU* 2012; 132: 165–168. (in Russ.)]
  13. Agay-Shay K., Friger M., Linn S., Peled A., Amitai Y., Peretz C. Air pollution and congenital heart defects. *Environ Res* 2013; 124: 28–34. DOI: 10.1016/j.envres.2013.03.005
  14. Ren S., Haynes E., Hall E., Hossain M., Chen A., Muglia L., et al Periconception Exposure to Air Pollution and Risk of Congenital Malformations. *J Pediatr* 2018; 193: 76–84. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.076
  15. Мячина О.В., Зуйкова А.А., Пашков А.Н., Пичужкина Н.М. Исследование взаимосвязи между заболеваемостью детей и содержанием загрязняющих веществ в атмосферном воздухе (по данным ежедневных наблюдений в течение года). *Фундаментальные исследования* 2013; 9–6: 1087–1093. [Myachina O.V., Zujkova A.A., Pashkov A.N., Pichuzhkina N.M. Study of the relationship between the incidence of children and the content of pollutants in the air (according to daily observations during the year). *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 9–6: 1087–1093. (in Russ.)]
  16. Григорьев Ю.И., Ляпина Н.В. качество атмосферного воздуха и здоровье детского населения города Тулы. *Здоровье населения и среда обитания* 2013; 8(245): 29–31. [Grigor'ev Yu.I., Lyapina N.V. Air quality and health of the children's population of the city of Tula. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* 2013; 8(245): S. 29–31. (in Russ.)]
  17. Черных А.М., Селютина М.Ю., Горяинова И.Л. Мониторинг врожденных пороков развития у детей в Курьской области. *Гигиена и санитария* 2012; 5: 54–55. [Chernyh A.M., Selyutina M.Yu., Goryainova I.L. Monitoring of congenital malformations in children in Kursk region. *Gigiena i sanitariya* 2012; 5: 54–55. (in Russ.)]
  18. Rankin J., Chadwick T., Natarajan M., Howel D., Pearce M.S., Pless-Mulloli T. Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies. *Environ Res* 2009; 109(2): 181–187. DOI: 10.1016/j.envres.2008.11.007
  19. Тверская А.В., Верзиллина И.Н. Изучение влияния атмосферных поллютантов на заболеваемость новорожденных врожденными аномалиями развития в Белгородской области. *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация* 2018; 41(2): 297–304. [Tverskaya A.V., Verzilina I.N. To study the influence of atmospheric pollutants on the morbidity of newborns with congenital malformations in the Belgorod region. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya Meditsina. Farmaciya* 2018; 41(2): 297–304. (in Russ.)]
  20. Gianicolo E.A., Mangia C., Cervino M., Bruni A., Grazia Andreati M., Giuseppe Latini G. Congenital anomalies among live births in a high environmental risk area – a case-control study in Brindisi (southern Italy). *Environ Res* 2014; 128: 9–14. DOI: 10.1016/j.envres.2013.11.002
  21. Padula A.M., Tager I.B., Carmichael S.L., Hammond S.K., Yang W., Lurmann F. et al Ambient air pollution and traffic exposures and congenital heart defects in the San Joaquin Valley of California. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013; 27(4): 329–339. DOI: 10.1111/ppe.12055
  22. Ritz B., Yu F., Fruin S. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol* 2002; 155(1): 17–25. DOI: 10.1093/aje/155.1.17
  23. Алишбаев К.С. Гигиеническая оценка состояния здоровья населения г. Туркестана. *Хабаршы МКТУ им. Х.А. Ясави* 2010; 6(72): 213–216. [Alshinbaev K.S. Hygienic assessment of the health of the population of Turkestan. *Habarshy MKTU im. Yasavi* 2010; 6(72): 213–216. (in Russ.)]
  24. Vrijheid M., Martinez D., Manzanares S., Dadvand P., Schembari A., Rankin J. et al. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2011; 119(5): 598–606. DOI: 10.1289/ehp.1002946

Поступила: 25.04.20

Received on: 2020.04.25

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.