

Читать  
онлайн  
Read  
online

Щербаков А.А., Савинков М.А., Носов А.Е., Устинова О.Ю.

## Заболевания верхних дыхательных путей и их патогенетические механизмы у детей, проживающих в условиях хронического воздействия альдегидов и ароматических углеводородов

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

**Введение.** Проблема заболеваний дыхательной системы у детей в регионах с техногенным загрязнением атмосферы химическими агентами является актуальной.

**Цель исследования** — изучение особенности формирования патологии верхних дыхательных путей, патогенетические механизмы, а также причинно-следственные связи клиническо-инструментальных и иммунологических нарушений с токсикантной нагрузкой у детей, проживающих в условиях хронического воздействия фенолов и ароматических углеводородов промышленного происхождения.

**Материалы и методы.** Обследованы дети 4–13 лет ( $n = 1151$ ). В группу наблюдения ( $n = 883$ ) вошли дети, проживающие на территории с превышением гигиенических нормативов содержания в воздухе фенола, формальдегида, акролеина, о-ксилола, в группу сравнения ( $n = 268$ ) — проживающие на экологически благополучной территории. Изучали распространённость патологии верхних дыхательных путей (ВДП), результаты риноанометрии, лабораторные показатели, определяли корреляционно-регрессионные связи клинико-лабораторных показателей и концентрации химических веществ в крови.

**Результаты.** В исследовании впервые установлены связи концентрации в крови химических соединений и лабораторно-инструментальных показателей у детей с патологией ВДП, проживающих на территории с превышением гигиенических нормативов содержания фенола, формальдегида, акролеина. Суммарный носовой воздушный поток в группе наблюдения был на 10–15% ниже, чем в группе сравнения, и находился в обратной связи с концентрацией в крови акролеина, о-ксилола, фенола, формальдегида, а также с содержанием IgG, специфического к фенолу, миелопироксидазы, общего количества лимфоцитов, субпопуляций CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>, интегральным показателем пролиферации и частотой клеток с апоптозными телами и круговыми насечками ядра.

**Ограничения исследования.** Результаты исследования могут быть экстраполированы на детей 4–13 лет мужского и женского пола. Исследование не включало детей младшего возраста и взрослых.

**Заключение.** Характерными особенностями патологии ВДП, ассоциированной с повышенным содержанием в крови акролеина, о-ксилола, фенола и формальдегида, является снижение носового воздушного потока на фоне процессов специфического иммунозависимого и неспецифического воспаления. Для снижения заболеваемости детей болезнями ВДП требуется разработка программ, включающих меры, направленные на повышение качества среды обитания, а также лечебно-профилактические мероприятия, обеспечивающие увеличение адаптационных возможностей организма.

**Ключевые слова:** носовое дыхание; патология верхних дыхательных путей; ароматические углеводороды; альдегиды

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование полностью соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (с изменениями и дополнениями 2008 г.) и Национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» (ИСО Е6GCP), было одобрено Этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (протокол № 2, 2021 г.). Получено письменное добровольное информированное согласие законных представителей детей.

**Для цитирования:** Щербаков А.А., Савинков М.А., Носов А.Е., Устинова О.Ю. Заболевания верхних дыхательных путей и их патогенетические механизмы у детей, проживающих в условиях хронического воздействия альдегидов и ароматических углеводородов. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(5): 488–494. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-5-488-494> <https://elibrary.ru/whqduh>

**Для корреспонденции:** Щербаков Александр Алексеевич, врач функциональной диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: alexander.shcherbakov.official@gmail.com

**Участие авторов:** Щербаков А.А. — концепция и дизайн исследования, обработка данных, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; Савинков М.А. — написание текста, редактирование; Носов А.Е. — статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; Устинова О.Ю. — концепция и дизайн исследования, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 27.04.2023 / Принята к печати: 31.05.2023 / Опубликовано: 20.06.2023

Aleksandr A. Shcherbakov, Maksim A. Savinkov, Alexander E. Nosov, Olga Yu. Ustinova

## Diseases of the upper respiratory tract and their pathogenetic mechanisms in children living under conditions of chronic exposure to aldehydes and aromatic hydrocarbons

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

**Introduction.** The problem of diseases of the respiratory system in children in regions with technogenic atmospheric pollution by chemical agents is relevant.

**The aim of the study** was to study the features of the formation of the pathology of the upper respiratory tract, their pathogenetic mechanisms, and causal relationships of clinical, instrumental, and immunological disorders with toxic load in children living under conditions of chronic exposure to phenols and aromatic hydrocarbons of the industrial origin.

**Materials and methods.** One thousand one hundred fifty one 4–13 years children were examined, 883 people made up the observation group and lived in the territory with excess of hygienic standards in the air of phenol, formaldehyde, acrolein, o-xylene. The comparison group consisted of 268 children

living in the territory of ecological well-being. The prevalence of pathology of the upper respiratory tract (URT), rhinomanometry, laboratory parameters were assessed, correlation-regression relationships of clinical and laboratory parameters and the concentration of chemicals in the blood were determined. **Results.** The study established for the first time the relationship between the concentration of chemical compounds in the blood, laboratory and instrumental indicators in children with URT pathology, living in the territory with excess levels of phenol, formaldehyde, acrolein. The total nasal airflow in the observation group was 10–15% lower than in the comparison group and inversely related to the blood concentration of acrolein, o-xylene, phenol, formaldehyde, and the content of IgG specific to phenol, myeloperoxidase, total number of lymphocytes, subpopulations of CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>, integral index of proliferation and frequency of cells with apoptotic bodies and circular notches of the nucleus.

**Limitations.** The results of the study can be extrapolated to 4–13 years children, boys and girls. The study did not include young children or adults.

**Conclusion.** Characteristic features of the pathology of the upper respiratory tract associated with increased levels of acrolein, o-xylene, phenol and formaldehyde in the blood are a decrease in nasal airflow against the background of specific immune-dependent and non-specific inflammation. To reduce the incidence of URT in children, it is necessary to develop programs that include measures aimed at improving the quality of the environment, therapeutic and preventive measures that increase adaptive capacity.

**Keywords:** nasal breathing; pathology of the upper respiratory tract; aromatic hydrocarbons; aldehydes

**Compliance with ethical standards.** The clinical examination fully complied with the ethical principles of the Declaration of Helsinki (as amended in 2008) and the National Standard of the Russian Federation GOST-R 52379-2005 “Good Clinical Practice” (ICH E6GCP), approved by the Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (No. 2, 2021). Written voluntary informed consent was previously obtained from the legal representatives of the children.

**For citation:** Shcherbakov A.A., Savinkov M.A., Nosov A.E., Ustinova O.Yu. Diseases of the upper respiratory tract and their pathogenetic mechanisms in children living under conditions of chronic exposure to aldehydes and aromatic hydrocarbons. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(5): 488–494. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-5-488-494> <https://elibrary.ru/whqduh> (In Russ.)

**For correspondence:** Alexander A. Shcherbakov, functional diagnostics doctor «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies», 614045, Пермь. E-mail: alexander.shcherbakov.official@gmail.com

#### Information about the authors:

Shcherbakov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-8351-6560>  
Nosov A.E., <https://orcid.org/0000-0003-0539-569X>

Savinkov M.A., <https://orcid.org/0000-0001-5776-8182>  
Ustinova O.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>

**Contribution:** Shcherbakov A.A. — the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing a text, editing; Savinkov M.A. — writing a text, editing; Nosov A.E. — statistical processing, editing; Ustinova O.Yu. — the concept and design of the study, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: April 27, 2023 / Accepted: May 31, 2023 / Published: June 20, 2023

## Введение

Дети, живущие на территориях с техногенным загрязнением атмосферы химическими веществами, часто страдают от патологии дыхательных путей. Эта проблема остаётся одной из главных в структуре общей заболеваемости. По данным ВОЗ, до 30% случаев болезней дыхательных путей у детей связаны с неблагоприятным воздействием окружающей среды. В 2020 г. в Российской Федерации распространённость болезней органов дыхания была равна 101 956,7 случая на 100 000 детского населения [1].

Большинство болезней органов дыхания у детей имеют вирусно-бактериальную этиологию, но на территориях экологического неблагополучия существенную роль в патогенезе данного типа патологий играют токсиканты промышленного происхождения [2, 3]. Большая часть загрязняющих агентов проникает в организм человека через органы дыхания и частично выводится через них в неизменённом виде, что приводит к поражению респираторного тракта [4–8]. Дети, проживающие на территориях с техногенным загрязнением атмосферы химическими веществами, часто имеют обострения и тяжёлые формы хронических неспецифических болезней органов дыхания [9, 10]. Предприятия лакокрасочной, электротехнической и нефтехимической промышленности являются основными источниками выбросов в окружающую среду акролеина, формальдегида, фенола и о-ксилола. В городских условиях из-за плотности застройки максимальная концентрация загрязняющих агентов формируется в нижнем слое атмосферы, что усиливает отрицательное воздействие на дыхательную систему [11, 12].

Акролеин, формальдегид, фенол и о-ксилол поступают в организм преимущественно через дыхательный тракт и оказывают воздействие на слизистую респираторного тракта и иммунную систему. Около 40% этих агентов выводится с выдыхаемым воздухом в неизменённом виде [13, 14]. Продолжительный контакт с указанными химикатами слизистых оболочек органов дыхания приводит к их повреждению и

изменению. Совместно с воздействием на ДНК и компенсаторным увеличением скорости деления эпителиальных клеток это способствует развитию хронических воспалений носа, глотки, пазух и формированию реактивных процессов в лимфоидных структурах верхних дыхательных путей [15, 16]. Акролеин, формальдегид, о-ксилол и фенол могут усиливать перекисное разрушение липидов в клетках за счёт взаимодействия с нуклеиновыми кислотами и белками и нарушить функцию антиоксидантных ферментов. Кроме того, молекулы веществ и активные формы кислорода усиливают друг друга и приводят к гибели клеток, что поддерживает хроническое воспаление слизистых оболочек органов дыхания [17, 18]. Несмотря на наличие работ, описывающих заболеваемость и общие механизмы развития патологии верхних дыхательных путей у детей при аэрогенном воздействии промышленных токсикантов, в настоящее время недостаточно научных данных о лабораторных и инструментальных маркерах данной патологии и о причинно-следственных связях диагностических маркеров с концентрацией в крови химических соединений. Выявление комплекса клинико-лабораторных маркеров указанной патологии позволит разработать медико-профилактические мероприятия для данной категории населения.

Таким образом, на территориях загрязнения атмосферного воздуха выбросами химических производств является актуальным исследование условий возникновения и вопросов ранней диагностики патологий верхних дыхательных путей, ассоциированных с аэрогенным воздействием фенолов и ароматических углеводородов промышленного происхождения (акролеин, формальдегид, фенол, о-ксилол).

**Цель исследования** — изучить особенности формирования патологии верхних дыхательных путей, патогенетические механизмы, а также причинно-следственные связи клинико-инструментальных и иммунологических нарушений с токсикантной нагрузкой у детей, проживающих в условиях хронического воздействия фенолов и ароматических углеводородов промышленного происхождения.

Таблица 1 / Table 1

**Сравнительный анализ результатов химического анализа крови у обследованных детей**  
**Comparative analysis of the results of a chemical blood test in the examined children**

Химический фактор Chemical factor	Группа наблюдения / Observation group		Группа сравнения / Comparison group		p
	Среднегрупповые значения показателей химического анализа крови, $M \pm SD$ Mean group values of blood chemistry parameters, $M \pm SD$				
Акролеин, мг/дм <sup>3</sup> (Acrolein, mg/dm <sup>3</sup> )	0.1421 ± 0.0086		0.1189 ± 0.0057		0.001
О-ксилол, мкг/см <sup>3</sup> (O-xylene, µg/cm <sup>3</sup> )	0.001188 ± 0.000109		0.00077 ± 0.000163		0.001
Формальдегид, мкг/см <sup>3</sup> (Formaldehyde, µg/cm <sup>3</sup> )	0.060925 ± 0.00382		0.045245 ± 0.003555		0.001
Фенол, мкг/см <sup>3</sup> (Phenol, µg/cm <sup>3</sup> )	0.019029 ± 0.002148		0.014006 ± 0.002163		0.001
	Число детей с повышенной концентрацией химических веществ в крови Number of children with elevated concentrations of chemicals in the blood				
	n	%	n	%	
Акролеин / Acrolein	573	64.9	130	48.7	0.001
О-ксилол / O-xylene	382	43.3	79	29.5	0.001
Формальдегид / Formaldehyde	725	82.1	199	74.3	0.009
Фенол / Phenol	144	16.3	36	13.4	0.256

## Материалы и методы

Для выяснения особенностей развития нарушений функционирования верхних дыхательных путей (ВДП) у детей было проведено клиническое обследование 1151 ребёнка в возрасте от 4 до 13 лет. В группу наблюдения включены 883 ребёнка (48,5% мальчиков и 51,5% девочек, средний возраст  $6,5 \pm 1,7$  года), проживавшие в непосредственной близости от химического производства. В группу сравнения вошли 268 детей (51,5% мальчиков и 48,5% девочек, средний возраст  $6,3 \pm 1,4$  года), проживавшие на территории, значительно удалённой от крупных промышленных объектов. Группы были одинаковы по социальным показателям и половозрастному составу ( $p = 0,12-0,43$ ).

Исследование полностью соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (с изменениями и дополнениями 2008 г.) и Национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6GCP), было одобрено Этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (протокол № 2, 2021 г.). Получено письменное добровольное информированное согласие законных представителей детей.

По данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» и ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, основанным на наблюдениях и локальных натурных исследованиях атмосферного воздуха в 2010–2018 гг., были зафиксированы превышения гигиенических нормативов на территории проживания детей группы наблюдения по содержанию в воздухе взвешенных частиц (до 4,2 ПДКс.с.), фенола (до 3,5 ПДКс.с.), формальдегида (до 13,3 ПДКс.с.), акролеина (до 7,1 ПДКс.с.), ксилолов (до 3,7 ПДКс.с.). Это создаёт недопустимые уровни неканцерогенного риска болезнью органов дыхания (Н1 – до 13,3) при длительном комбинированном ингаляционном воздействии данных веществ.

Обследование включало медико-социальное анкетирование, сбор анамнеза болезни, анализ карт развития ребёнка (форма № 112/у), осмотр врачами-специалистами (педиатром, оториноларингологом, аллергологом-иммунологом), лабораторную диагностику (общеклинический, биохимический, иммунологический анализы крови, химико-аналитическое исследование крови) и инструментальное исследование (передняя активная риноанометрия с использованием

системы ринометрии SRE 2000 с датчиком Rhinostream). Все измерения проведены при исходном давлении  $\pm 150$  Па; изучали параметр «суммарная скорость потока с обеих сторон» (Summary Flow). Оценка РММ проведена по Zapletal [19].

Для обработки и анализа полученной информации использовали стандартные методы описательной статистики. Сравнение количественных параметров проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Нормальность распределения количественных данных оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова. Сравнение качественных данных проводили с использованием критерия  $\chi$ -квадрат. Корреляционный анализ количественных переменных проводился с использованием критерия Пирсона. Зависимость вероятности развития заболевания от концентрации химических веществ в крови оценивали с применением метода логистической регрессии. Результаты считали значимыми при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

Среднегрупповые значения концентрации акролеина, о-ксилола, фенола и формальдегида в крови обследованных детей группы наблюдения были в 1,2–1,5 раза статистически значимо выше, чем в группе сравнения ( $p = 0,001$ ) (табл. 1). Повышение концентрации акролеина в крови встречалось в анализируемой группе в 1,3 раза чаще, чем в референтной ( $p = 0,001$ ), о-ксилола – в 1,5 раза чаще ( $p = 0,001$ ). Повышенное содержание формальдегида также наблюдалось в анализируемой группе статистически значимо чаще, чем в референтной группе сравнения ( $p = 0,009$ ). Количество детей с повышенной концентрацией фенола в крови в группе наблюдения было сопоставимо с группой сравнения ( $p = 0,256$ ) (см. табл. 1).

Результаты клинического обследования детей показали, что заболевания ВДП встречались в группе наблюдения статистически значимо в 1,9 раза чаще, чем в группе сравнения (43,6 и 22,4% соответственно;  $p = 0,001$ ). Риниты выявлялись в группе наблюдения в 1,5 раза чаще (26,6 и 17,9% соответственно;  $p = 0,003$ ), тонзиллиты – в 3,2 раза чаще (8,4 и 2,6% соответственно;  $p = 0,001$ ), фарингиты – в 5,7 раза чаще (4 и 0,7% соответственно;  $p = 0,009$ ). Синуситы были зарегистрированы только в группе наблюдения в 3,2% случаев ( $p = 0,003$ ) (табл. 2).

Методом логистического регрессионного анализа установлена зависимость частоты выявления у детского населения хронических ринитов от содержания в крови о-ксилола ( $b_0 = -1,7$ ;  $b_1 = 51,04$ ;  $F = 22,39$ ;  $R^2 = 0,26$ ;  $p < 0,001$ ), формаль-

Таблица 2 / Table 2

**Анализ результатов диагностических исследований у детей группы наблюдения и группы сравнения**  
**Comparative analysis of the results of diagnostic measures in the examined children**

Диагноз Diagnosis	Группа наблюдения Observation group		Группа сравнения Comparison group		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Болезни ВДП, всего / Diseases of the upper respiratory tract, total	385	43.6	60	22.4	0.001
Хронические риниты / Chronic rhinitides	236	26.6	48	17.9	0.003
Хронические тонзиллиты / Chronic tonsillitides	74	8.4	7	2.6	0.001
Хронические фарингиты / Chronic pharyngitides	35	4.0	2	0.7	0.009
Хронические синуситы / Chronic sinusitides	28	3.2	0	0	0.003

Таблица 3 / Table 3

**Параметры моделей логистического регрессионного анализа для химических показателей и диагнозов обследованных детей**  
**Parameters of logistic regression analysis models for chemical indices and diagnoses of examined children**

Диагноз Diagnosis	Маркер экспозиции в крови Exposure marker in blood	Направление изменения показателя Direction of the indicator change	<i>b</i> <sub>0</sub>	<i>b</i> <sub>1</sub>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
Хронический ринит Chronic rhinitis	О-ксилол / O-xylene	Выше / Higher	-1.7	51.04	22.39	< 0.001	0.26
	Формальдегид / Formaldehyde	Выше / Higher	-2.0	6.32	5308.5	< 0.001	0.86
	Фенол / Phenol	Выше / Higher	-1.8	4.29	133.61	< 0.001	0.14
Хронический тонзиллит Chronic tonsillitis	Акролеин / Acrolein	Выше / Higher	-3.7	3.74	230.9	< 0.001	0.28
	О-ксилол / O-xylene	Выше / Higher	-3.3	217.1	1688.6	< 0.001	0.69
	Формальдегид / Formaldehyde	Выше / Higher	-3.5	3.36	389.4	< 0.001	0.31
	Фенол / Phenol	Выше / Higher	-3.2	6.66	69.1	< 0.001	0.08

дегида ( $b_0 = -2$ ;  $b_1 = 6,32$ ;  $F = 5308,5$ ;  $R^2 = 0,86$ ;  $p < 0,001$ ) и фенола ( $b_0 = -1,8$ ;  $b_1 = 4,29$ ;  $-F = 133,61$ ;  $R^2 = 0,14$ ;  $p < 0,001$ ). Этим же методом выявлена зависимость частоты выявления у детей хронических тонзиллитов от содержания в крови акролеина ( $b_0 = -3,7$ ;  $b_1 = 3,74$ ;  $F = 230,9$ ;  $R^2 = 0,28$ ;  $p < 0,001$ ), о-ксилола ( $b_0 = -3,3$ ;  $b_1 = 217,1$ ;  $F = 1688,6$ ;  $R^2 = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ), формальдегида ( $b_0 = -3,5$ ;  $b_1 = 3,36$ ;  $F = 389,4$ ;  $R^2 = 0,31$ ;  $p < 0,001$ ), фенола ( $b_0 = -3,2$ ;  $b_1 = 6,66$ ;  $F = 69,1$ ;  $R^2 = 0,08$ ;  $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Анализ среднегрупповых значений показателей риноманометрии у обследованных детей показал, что средний суммарный воздушный поток через нос в группе наблюдения был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ( $497,4 \pm 190,1$  и  $544,9 \pm 207,2$  см<sup>3</sup>/с;  $p = 0,001$ ) (табл. 4).

Анализ результатов риноманометрии у детей группы наблюдения выявил затруднение носового дыхания в  $\frac{3}{4}$  случаев, что было статистически значимо в 1,2 раза больше, чем

в группе сравнения (85,7 и 69,8%;  $p = 0,0001$ ). Выраженное затруднение носового дыхания также встречалось в группе наблюдения статистически значимо в 1,3 раза чаще, чем в группе сравнения ( $p = 0,003$ ). Снижение проходимости носовых ходов лёгкой и умеренной степеней выраженности встречалось в группе наблюдения чаще, но статистически значимых различий не имело ( $p = 0,6-0,14$ ) (см. табл. 4).

Корреляционный анализ «показатель риноманометрии – химический фактор в биосредах» выявил наличие обратной связи между значением показателя суммарного воздушного потока через нос и концентрацией в крови акролеина ( $r = -0,085$ ;  $p = 0,04$ ), о-ксилола ( $r = -0,111$ ;  $p = 0,001$ ), фенола ( $r = -0,135$ ;  $p < 0,001$ ), формальдегида ( $r = -0,111$ ;  $p = 0,001$ ).

Корреляционный анализ «показатель риноманометрии – лабораторный показатель» выявил наличие достоверной обратной связи между значением показателя сум-

Таблица 4 / Table 4

**Сравнительный анализ результатов риноманометрии у обследованных детей**  
**Comparative analysis of the results of rhinomanometry in examined children**

Параметр Parameter	Группа наблюдения Observation group		Группа сравнения Comparison group		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Среднегрупповое значение показателя риноманометрии ( $M \pm SD$ ), см <sup>3</sup> /с Mean group value of the rhinomanometry index ( $M \pm SD$ ), Summary Flow, cm <sup>3</sup> /s	497,4 ± 190,1		544,9 ± 207,2		0,001
Результаты риноманометрии: / Rhinomanometry results:					
вариант нормы / norm variant	126	14.3	81	30.2	0.0001
пациенты с отклонением от нормы / patients with a deviation from the norm	757	85.7	187	69.8	0.0001
лёгкое затруднение носового дыхания / mild difficulty in nasal breathing	198	22.4	56	20.9	0.6
умеренное затруднение носового дыхания / moderate difficulty in nasal breathing	213	24.1	53	19.8	0.14
выраженное затруднение носового дыхания / severe difficulty in nasal breathing	346	39.2	78	29.1	0.003

Таблица 5 / Table 5

**Сравнительный анализ результатов лабораторного анализа крови у обследованных детей,  $M \pm SD$**   
**Comparative analysis of the results of a laboratory blood test in examined children,  $M \pm SD$**

Параметр Parameter	Группа наблюдения Observation group	Группа сравнения Comparison group	<i>p</i>
<i>Среднегрупповые значения показателей иммуноферментного анализа крови (ИФАК) / Mean group values of enzyme-linked immunosorbent assay</i>			
IgG, специфический к фенолу, у.е. (IgG specific to phenol, c.u.)	0.216 ± 0.014	0.083 ± 0.006	0.001
Миелопероксидаза, нг/мл (Myeloperoxidase, ng/ml)	22.26 ± 5.97	6.926 ± 0.753	0.001
<i>Среднегрупповые значения показателей иммунологического анализа крови (ИАК) / Mean group values of parameters of immunological blood test</i>			
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup> (Lymphocytes, 10 <sup>9</sup> /dm <sup>3</sup> )	2.57 ± 0.11	2.384 ± 0.126	0.03
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> -лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л (CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> -lymphocytes, 10 <sup>9</sup> /L)	0.244 ± 0.031	0.226 ± 0.072	0.05
CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> -лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л (CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> -lymphocytes, 10 <sup>9</sup> /L)	0.727 ± 0.073	0.597 ± 0.118	0.03
<i>Среднегрупповые значения показателей микроядерного теста (МЯТ) / Mean group values of micronucleus test</i>			
Частота клеток с апоптозными телами, промилле / Frequency of cells with apoptotic bodies, ppm	0.808 ± 0.132	0.785 ± 0.075	0.05
Частота клеток с круговыми насечками ядра, промилле Frequency of cells with circular notches of the nucleus, ppm	1.01 ± 0.083	0.88 ± 0.151	0.01
Интегральный показатель пролиферации / Integral proliferation index	1.287 ± 0.094	1.248 ± 0.188	0.05

марного воздушного потока через нос и концентрацией в крови IgG, специфического к фенолу ( $r = -0,136$ ;  $p < 0,002$ ), лимфоцитов ( $r = -0,12$ ;  $p < 0,005$ ), миелопероксидазы ( $r = -0,334$ ;  $p < 0,001$ ), CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,001$ ), CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $r = -0,253$ ;  $p < 0,003$ ), а также частоты клеток с апоптозными телами ( $r = -0,103$ ;  $p < 0,012$ ), частоты клеток круговыми насечками ядра ( $r = -0,102$ ;  $p < 0,012$ ) и интегрального показателя пролиферации ( $r = -0,084$ ;  $p < 0,04$ ).

Среднегрупповые значения содержания в крови обследованных детей IgG, специфического к фенолу, миелопероксидазы, лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов, а также частоты встречаемости клеток с апоптозными телами, клеток с круговыми насечками ядра и интегрального показателя пролиферации в группе наблюдения были достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p = 0,001-0,05$ ) (табл. 5).

Корреляционный анализ «химический фактор – лабораторный показатель» выявил наличие статистически значимой прямой связи между содержанием формальдегида в крови и концентрацией миелопероксидазы ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ), клеток с круговыми насечками ядра ( $r = 0,1$ ;  $p = 0,035$ ) в крови; содержанием фенола в крови и концентрацией IgG, специфического к фенолу ( $r = 0,13$ ;  $p = 0,005$ ), концентрацией CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,009$ ), концентрацией CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,017$ ), частотой клеток с апоптозными телами ( $r = 0,1$ ;  $p = 0,03$ ) в крови. Корреляционный анализ также подтвердил наличие значимой прямой связи между содержанием о-ксилола в крови и концентрацией CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,048$ ), концентрацией CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,003$ ), частотой клеток с апоптозными телами ( $r = 0,17$ ;  $p < 0,001$ ), клеток с круговыми насечками ядра ( $r = 0,27$ ;  $p < 0,001$ ), концентрацией миелопероксидазы ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,001$ ); интегральным показателем пролиферации ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,001$ ) в крови.

## Обсуждение

Ароматические углеводороды и альдегиды являются одними из приоритетных загрязнителей атмосферного воздуха в промышленных городах с химическими производствами [20]. По данным Б.А. Качельсона и соавт., хроническое аэрогенное комбинированное воздействие бензола, фенола и формальдегида приводит к местному хроническому воспалению слизистой оболочки дыхательного тракта с

нарушением мукоцилиарного клиренса и развитием дистрофических, иммуноаллергических, воспалительных процессов. Кроме того, эти вещества нарушают обменные процессы клеток-мишеней, что сопровождается гипоксией, хронической интоксикацией и другими цитопатогенными эффектами [21]. О.А. Макаковой и соавт. обнаружено, что хронические заболевания органов дыхания в три раза чаще обнаруживались в группах детей, пребывающих в помещениях дошкольных учреждений, среднесуточная концентрация фенола и бензола в которых превышала ПДК, показатели функции внешнего дыхания у детей данных групп при проведении спирометрии были достоверно ниже [18].

Дети, проживающие на территории с превышением референтной концентрации акролеина и формальдегида в атмосферном воздухе, имеют повышенную вероятность нарушения носового дыхания, что подтверждают результаты риноманометрии. Относительный риск нарушений носового дыхания у этих детей в 2,8 раза выше, чем у детей контрольной группы [14]. Накопление в организме промышленных токсикантов нарушает гомеостаз, вызывает дисфункцию адаптационно-компенсаторных систем. Развивающаяся в результате гипоксия запускает и усиливает процессы перекисного окисления липидов и снижает антиоксидантный потенциал организма [22].

У детей, проживающих в условиях воздействия фенола и формальдегида, наблюдали активизацию процессов перекисного окисления липидов, увеличение содержания гидроперекиси липидов, повышение содержания иммуноглобулинов А, Е, увеличение показателя абсолютного фагоцитоза, повышение уровня малонового диальдегида в плазме крови [17]. В местности, атмосфера которой загрязнена бензолом, фенолом, формальдегидом и взвешенными веществами, у детей в 4,2 раза чаще развивались хронические лимфопролиферативные заболевания носоглотки, а также была выше в 1,4–1,5 раза вероятность иметь вторичную иммунную недостаточность по сравнению с детьми, не подвергавшимися такому воздействию загрязнённой атмосферы [17].

В настоящей работе изучены последовательные патогенетические связи воздействия альдегидов и ароматических углеводородов с развитием воспалительных изменений и иммунных нарушений, приводящих к хроническому затруднению носового дыхания, развитию хронических манифестных нозологических форм патологии верхних дыхательных путей. В настоящем исследовании впервые проведён подробный регрессионно-корреляционный анализ с целью

выявления связей нарушений функции внешнего дыхания, лабораторных показателей и концентрации химических соединений в крови для выделения маркерных критериев патологии ВДП при аэрогенном воздействии изучаемых химических веществ. Результаты настоящего исследования согласуются с данными вышеперечисленных авторов и показывают статистически значимое превалирование патологии ВДП у детей группы наблюдения и зависимость частоты выявления у детского населения хронических ринитов от содержания в крови о-ксилола, формальдегида, фенола. По данным математического моделирования, обусловленность влияния химических факторов на вероятность развития патологии ВДП находилась в диапазоне 8–86%.

Анализ результатов риноманометрии у детей группы наблюдения выявил затруднение носового дыхания в  $\frac{3}{4}$  случаев, что было статистически значимо в 1,2 раза больше, чем в группе сравнения. Выраженное затруднение носового дыхания также встречалось в группе наблюдения в 1,3 раза чаще, чем в группе сравнения. Корреляционный анализ суммарного потока и концентрации химических соединений в биосредах выявил наличие статистически значимой обратной связи между значением показателя суммарного воздушного потока через нос и концентрацией в крови акролеина, о-ксилола, фенола, формальдегида (с коэффициентом корреляции от  $-0,085$  до  $-0,0135$ ). В настоящем исследовании установлены статистически значимые различия по таким лабораторным показателям, как IgG, специфический к фенолу, концентрации миелопероксидазы, общее количество лимфоцитов и ряда их субпопуляций, показатели апоптоза в микроядерном тесте. Установлена обратная корреляционная связь суммарного воздушного потока и маркерных показателей иммунного статуса и апоптоза (коэффициент корреляции от  $-0,084$  до  $-0,334$ ). Корреляционный анализ концентрации в крови химических веществ и лабораторных показателей иммунного статуса и апоптоза выявил наличие статистически значимой прямой связи между значениями: содержания формальдегида в крови и концентрацией миелопероксидазы, клеток с круговыми насечками ядра, концентрацией IgG, специфического к фенолу, концентрацией CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов, частотой клеток с апоптотными телами (коэффициент корреляции от  $-0,1$  до  $-0,42$ ). Таким

образом, установленные между группами различия по частоте развития патологии ВДП, нарушениям функции внешнего дыхания, ряду лабораторных критериев нарушения иммунного статуса и апоптоза и связи выявленных нарушений с концентрацией химических веществ (акролеин, о-ксилол, формальдегид, фенол) в крови позволяют использовать эти отклонения от нормативных показателей в качестве маркеров аэрогенного воздействия данных химических соединений. Результаты исследования подчеркивают существенную роль хронического воздействия ароматических углеводородов и альдегидов в формировании патологии верхних дыхательных путей у детей, проживающих на территориях экологического неблагополучия. Результаты настоящего исследования возможно использовать при ранней диагностике патологии ВДП и разработке методов профилактики, для которых планируется проведение дополнительных исследований, а также для создания лечебно-профилактических программ и оценки их эффективности.

## Заключение

1. У обследованных детей с повышенным содержанием акролеина, о-ксилола, фенола и формальдегида в крови частота регистрации различных клинических вариантов заболеваний верхних дыхательных путей увеличивается до 5,7 раза.
2. Характерной особенностью патологии верхних дыхательных путей, ассоциированной с повышенным содержанием в крови акролеина, о-ксилола, фенола и формальдегида, является снижение скорости носового воздушного потока на фоне процессов специфического иммунозависимого и неспецифического воспаления.
3. На территориях, воздух которых загрязнён альдегидами и ароматическими углеводородами, для снижения заболеваемости детей болезнями верхних дыхательных путей требуется разработка комплексных программ, включающих меры, направленные на повышение качества среды обитания и достижение приемлемого уровня риска, а также лечебно-профилактических мероприятий, обеспечивающих увеличение адаптационных возможностей органов дыхания.

## Литература

1. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2020 году: статистические материалы. Часть VI. М.; 2021.
2. Бакиров А.Б., Сулейманов Р.А., Валеев Т.К., Рахматуллин Н.Р. Гигиеническое обоснование факторов риска здоровью населения территорий с развитой нефтепереработкой. *Безопасность здоровья человека*. 2016; (1): 41–9. <https://elibrary.ru/zfbxprf>
3. Мянчина О.В., Есаулenco И.Э., Пузин С.Н., Зуёкова А.А., Пашков А.Н., Шургая М.А. и др. Медико-социальные аспекты дезадаптации детей, проживающих на урбанизированной территории. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2018; 21(3): 47–52. <https://elibrary.ru/xqzxsxh>
4. Зайцева Н.В. *Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания*. Пермь: Книжный формат; 2011.
5. Меркулова Е.П., Колесникова С.Н. Хроническая назальная гиперреактивность (современные классификации, клиническая картина, диагностика). *Медицинский совет*. 2017; (9): 60–4. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-60-64> <https://elibrary.ru/zcigrp>
6. Омарова М.Н., Кенжебаева А.Т., Жумагулова А.Н., Аспетов Д.Р., Жуматова Б.Х. Распространенность болезней органов дыхания среди населения крупного промышленного города. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; (12-5): 828–31. <https://elibrary.ru/xhjibq>
7. Хорпякова Т.В., Пасечная О.М. Оценка уровня загрязнения атмосферного воздуха и аэротехногенного риска для здоровья населения. *Вестник ТПУ*. 2013; 18(3): 914–8. <https://elibrary.ru/pwmjwjt>
8. Банковская Л.А., Щёктова А.П., Малюткина Н.Н. Количественные и качественные параметры риноцитогаммы при воздействии метанола и формальдегида в условиях производства. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(2): 78–82. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-2-78-82> <https://elibrary.ru/yzimnf>
9. Капранов С.В., Коктышев И.В. Влияние загрязнителей атмосферного воздуха на возникновение заболеваний органов дыхания у детей и подростков. *Медицинский вестник Юга России*. 2017; (3): 38–45. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-3-38-45>
10. Нурияхметова А.Ж., Файзуллина Р.М. Клинико-анамнестические особенности у детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями органов дыхания в промышленном регионе. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013; 8(3): 67–71. <https://elibrary.ru/qckpvt>
11. Устинова О.Ю., Валина С.Л., Штина И.Е., Кобякова О.А., Макарова В.Г. Особенности заболеваемости детей, проживающих в зоне влияния предприятий по производству глинозема. *Здоровье населения и среда обитания — ЗНУСО*. 2019; (1): 18–23. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-310-1-18-23> <https://elibrary.ru/fpuhjt>
12. Землянова М.А., Пережогин А.Н., Кольдибекова Ю.В. Тенденции состояния здоровья детского населения и их связь с основными аэрогенными факторами риска в условиях специфического загрязнения атмосферного воздуха предприятиями металлургического и деревообрабатывающего профиля. *Анализ риска здоровью*. 2020; (4): 46–53. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.4.05> <https://elibrary.ru/ttfqth>
13. Пережогин А.Н., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В. Связь заболеваний у детей с воздействием компонентов выбросов целлюлозно-бумажных предприятий. *Здоровье населения и среда обитания — ЗНУСО*. 2021; (3): 33–40. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-336-3-33-40> <https://elibrary.ru/iqhchw>
14. Маклакова О.А., Коротаяева И.П., Устинова О.Ю. Особенности дыхательной патологии у детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия акролеина и формальдегида. *Здоровье населения и среда обитания — ЗНУСО*. 2018; (6): 27–30. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2018-303-6-27-30> <https://elibrary.ru/rvhlux>
15. Маклакова О.А. Оценка риска развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами техногенного происхождения (когортное исследование). *Анализ риска здоровью*. 2019; (2): 56–63. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.06> <https://elibrary.ru/wiognx>

16. Пашкевич Н.А. Акролеин и его воздействие на человека и окружающую среду. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2013; 12(1): 115–8. <https://elibrary.ru/rswelr>
17. Маклакова О.А., Устинова О.Ю., Аминова А.И., Лужецкий К.П. Клинико-лабораторные особенности заболеваний органов дыхания у детей в условиях воздействия фенола и формальдегида. *Вестник Пермского университета. Серия: Биология*. 2012; (2): 79–83. <https://elibrary.ru/nonoro>
18. Маклакова О.А., Валина С.Л. Кардиореспираторные нарушения у детей дошкольного возраста, ассоциированные с аэрогенным воздействием бензола, фенола и формальдегида. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(1): 70–4. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-1-70-74> <https://elibrary.ru/vosqtv>
19. Zapletal A., Chalupová J. Nasal airflow and resistance measured by active anterior rhinomanometry in healthy children and adolescents. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 33(3): 174–80. <https://doi.org/10.1002/ppul.10066>
20. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году». М.: 2022.
21. Кашнелсон Б.А., Кузьмин С.В., Привалова Л.И., Воронин С.А., Малых О.Л., Кошелева А.А. и др. Факторы риска развития хронической респираторной патологии у детей младшего школьного возраста, проживающих в городах с неодинаковыми уровнями загрязнения атмосферного воздуха. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2007; (2): 27–37.
22. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I. *Архив патологии*. 2021; 83(2): 52–61. <https://doi.org/10.17116/patol20218302152> <https://elibrary.ru/rejnhm>

## References

1. General morbidity of the Russian child population (0–14 years old) in 2020: statistical materials. Part VI. Moscow; 2021. (in Russian)
2. Bakirov A.B., Suleymanov R.A., Valeev T.K., Rakhmatullin N.R. Hygienic substantiation of risk factors to health of the population of territories with the developed oil refining. *Bezopasnost' zdorov'ya cheloveka*. 2016; (1): 41–9. <https://elibrary.ru/zfbxpf> (in Russian)
3. Myachina O.V., Esaulenko I.E., Puzin S.N., Zuykova A.A., Pashkov A.N., Shurgaya M.A., et al. Medical and social aspects of deadaption of children living in the urbanized territory. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2018; 21(3): 47–52. <https://elibrary.ru/xqzxs> (in Russian)
4. Zaytseva N.V. *Hygienic Aspects of Children's Health Impairment when Exposed to Chemical Environmental Factors [Gigienicheskie aspekty narusheniya zdorov'ya detey pri vozdeystvii khimicheskikh faktorov sredi obitaniya]*. Perm': Knizhnyy format; 2011. (in Russian)
5. Merkulova E.P., Kolesnikova S.N. Chronic nasal hyper-reactivity (current classifications, clinical pattern, diagnosis). *Meditsinskiy sovet*. 2017; (9): 60–4. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-60-64> <https://elibrary.ru/zcirhp> (in Russian)
6. Omarova M.N., Kenzhebaeva A.T., Zhumagulova A.N., Aspetov D.R., Zhumatova B.Kh. Respiratory diseases spread among the population of large industrial city. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; (12-5): 828–31. <https://elibrary.ru/xhjiqb> (in Russian)
7. Khorpyakova T.V., Pasechnaya O.M. Assessment of air pollution level and air-technogenic health risk for population. *Vestnik TPU*. 2013; 18(3): 914–8. <https://elibrary.ru/pwmjw> (in Russian)
8. Bankovskaya L.A., Shchekotova A.P., Malyutina N.N. The quantitative and qualitative parameters of rhinocytogram in methanol and formaldehyde impact in production environment. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019; 64(2): 78–82. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-2-78-82> <https://elibrary.ru/yzimnf> (in Russian)
9. Kapranov S.V., Koktyshv I.V. The effects of air pollution of diseases the respiratory organs for children and adolescents. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2017; (3): 38–45. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-3-38-45> (in Russian)
10. Nuriakhmetova A.Zh., Fayzullina R.M. Clinical and anamnestic features in children with recurrent and chronic respiratory diseases in the industrial region. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2013; 8(3): 67–71. <https://elibrary.ru/qckpvf> (in Russian)
11. Ustinova O.Yu., Valina S.L., Shtina I.E., Kobayakova O.A., Makarova V.G. Features of children's morbidity living in area of influence enterprises for alumina production. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO*. 2019; (1): 18–23. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-310-1-18-23> <https://elibrary.ru/fpuhjt> (in Russian)
12. Zemlyanova M.A., Perezhogin A.N., Kol'dibekova Yu.V. Trends detected in children's health and their relation with basic aerogenic risk factors under exposure to specific ambient air contamination caused by metallurgic and wood-processing enterprises. *Analiz riska zdorov'yu*. 2020; (4): 47–54. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.4.05> <https://elibrary.ru/dmzzzp> (in Russian)
13. Perezhogin A.N., Zemlyanova M.A., Kol'dibekova Yu.V. Association between exposure to components of pulp and paper industry emissions and diseases in children. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO*. 2021; (3): 33–40. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-336-3-33-40> <https://elibrary.ru/iocwgc> (in Russian)
14. Maklakova O.A., Korotaeva I.P., Ustinova O.Yu. Features of respiratory pathology in children living in the conditions of aerogenic exposure to acrolein and formaldehyde. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO*. 2018; (6): 27–30. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2018-303-6-27-30> <https://elibrary.ru/rvhlux> (in Russian)
15. Maklakova O.A. Assessing risk of respiratory organs diseases and comorbid pathology in children caused by ambient air contamination with technogenic chemicals (cohort study). *Analiz riska zdorov'yu*. 2019; (2): 56–63. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.06> <https://elibrary.ru/rzccaa>
16. Pashkevich N.A. Acrolein and its impact on human and environment. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2013; 12(1): 115–8. <https://elibrary.ru/rswelr> (in Russian)
17. Maklakova O.A., Ustinova O.Yu., Aminova A.I., Luzhetskii K.P. Clinical and laboratory features of respiratory diseases in children in the context of the impact of phenol and formaldehyde. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Biologiya*. 2012; (2): 79–83. <https://elibrary.ru/nonoro> (in Russian)
18. Maklakova O.A., Valina S.L. Cardiorespiratory disorders in preschool aged children associated with aerogenic impact of benzene, phenol and formaldehyde. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2016; 95(1): 70–4. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-1-70-74> <https://elibrary.ru/vosqtv> (in Russian)
19. Zapletal A., Chalupová J. Nasal airflow and resistance measured by active anterior rhinomanometry in healthy children and adolescents. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 33(3): 174–80. <https://doi.org/10.1002/ppul.10066>
20. State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021». Moscow; 2022. (in Russian)
21. Katsnel'son B.A., Kuz'min S.V., Privalova L.I., Voronin S.A., Malykh O.L., Kosheleva A.A., et al. The risk factors for chronic respiratory diseases in children of primary school age living in cities with uneven levels of air pollution. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2007; (2): 27–37. (in Russian)
22. Prikhod'ko V.A., Selizarova N.O., Okovityy S.V. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. *Архив патологии*. 2021; 83(2): 52–61. <https://doi.org/10.17116/patol20218302152> <https://elibrary.ru/rejnhm> (in Russian)