

### **Связанные с урбанизацией факторы заболеваемости сахарным диабетом первого типа**

Л.А. Сопрун<sup>1\*</sup>, И.М. Акулин<sup>1</sup>, В.И. Утехин<sup>1</sup>, А.Н. Гвоздецкий<sup>1</sup>, Л.П. Чурилов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;* <sup>2</sup>*Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия,*

\*Эл. почта: lidas7@yandex.ru

Большая часть населения сейчас живет в городских условиях. Профиль загрязнений городской среды изменяется под влиянием автомобильного дорожного комплекса (АДК). Его важнейшим загрязняющим продуктом служат твердые пылевые частицы, в состав которых входят алюмосиликаты. Многие соединения алюминия известны как адьюванты, усиливающие иммунный ответ, в том числе на аутоантителы. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) – аутоиммунное заболевание. Цель работы – изучить с данных использованием геоинформационных систем (ГИС) особенности медицинской географии СД1 в России и выявить связанные с урбанизацией факторы повышения заболеваемости. Такой подход для исследования распространенности аутоиммунных болезней ранее не применялся. Исследована заболеваемость СД1 в 83 регионах Российской Федерации в 2008-2017 гг. Отмечены более чем 20-кратные различия между регионами РФ по заболеваемости СД1. Самая высокая она в Псковской области (77,31 на 100 тыс. населения), самая низкая – в Республике Дагестан (3,56 на 100 тыс. населения). Установлены достоверные корреляции между заболеваемостью СД1, географической плотностью сети автомобильных дорог с твердым покрытием, ежегодным выбросом загрязняющих атмосферу веществ из стационарных источников и количеством автобусов на 100000 населения. Эффекты первых два факторов мультипликативные, эффект третьего аддитивен к ним.

**Ключевые слова:** автомобильно-дорожный комплекс, геоэпидемиология, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет I типа, урбанизация, твердые пылевые частицы.

### **Urbanization-related factors of the incidence of Type I diabetes mellitus**

Soprun L.A.<sup>1\*</sup>, Akulin I.M.<sup>1</sup>, Utekhin V.J.,<sup>1</sup> Gvozdetskiy A.N.<sup>1</sup>, Churilov L.P.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Saint Petersburg State University; and <sup>2</sup>Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,  
Saint Petersburg, Russia*

\*E-mail: lidas7@yandex.ru.

Most people are living now under urbanized conditions. Air pollutants composition depends on highway network (HN). An important component of HN-derived pollutants is solid dust particles (SDP), which contain aluminum silicates. Among aluminum-containing compounds, many are known as adjuvants, which enhance immune responses, including those to autoantigens. Type 1 diabetes mellitus (DM1) is an autoimmune condition. The objective of the present work is to use geoinformation system (GIS) data for examining the medical geography of DM1 incidence in Russia as it relates to factors associated with urbanization. Such approaches were not employed earlier. SD1 incidence rates in 83 regions of Russia in 2008-2017 show that differences in the rates may be as high as more than 20-fold. The highest rate is in Pskov Oblast (77.31 per 100 000 people), whereas the lowest rate in Dagestan (3.36 per 100 000 people). Significant correlations were found between SD1 incidence on one hand and HN density, air pollutant discharges from stationary sources, and the number of buses per 100 000 population on the other. The effects of the first two factors are multiplicative, and the effect of the third one is additive to them.

**Keywords:** highway network, geographic epidemiology, autoimmune conditions, Type 1 diabetes mellitus, urbanization, solid dust particles.

### **Введение**

По мере усиления урбанизации и увеличения продолжительности жизни растет доля аутоиммунной патологии в структуре заболеваемости населения [14, 20]. Несмотря на успехи в понимании патогенеза ряда аутоиммунных заболеваний [14, 20, 51], причины многих из них остаются предметом дискуссий [17, 47, 48, 50, 52, 54].

В России как одной из самых больших и разнообразных по природным и антропогенным условиям стран мира вопросы медицинской географии и её связи с заболеваемостью традиционно привлекали внимание ученых, что обусловило формирование сильной геоэпидемиологической школы, одной из старейших в мире [21].

Геоэпидемиологический подход позволил выявить причины развития и распространения таких инфекционных заболеваний, как бруцеллез, грипп, клещевой энцефалит [1, 7, 11]. Геоинформационные системы

(ГИС) успешно применялись для изучения закономерностей пространственно-временного распределения природных очагов сибирской язвы и для предупредительного эпидемиологического надзора за чумой, брюшным тифом, холерой, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, а также для паспортизации очагов туляремии и болезни Лайма [1, 7, 11, 35]. Ещё один пример биомедицинского применения ГИС-технологии – изучение системы обращения с медицинскими отходами и разработка дифференциальных схем их утилизации для каждого региона РФ [16].

Использование ГИС-технологий позволяет:

- анализировать (с учетом ранжирования и динамики) неинфекционную заболеваемость населения и медико-демографические показатели различных регионов;
- анализировать качество среды обитания: атмосферного воздуха, почвы населенных мест, воды в системах централизованного водоснабжения (с учетом ранжирования, динамики и расположения источников загрязнения);
- обосновывать меры санитарной охраны территорий с учетом распространённости природно-очаговых инфекций и географии их очагов;
- анализировать инфекционную и паразитарную заболеваемость населения (с учетом ранжирования и динамики) [13].

В новой медицинской области – аутоиммунологии [14] – ГИС до настоящего времени не применялись. Одна из причин – отставание существующих редукционистских классификаций болезней от развития современной биомедицины. Болезни классифицируются и учитываются официальной эпидемиологической статистикой в основном, как и полвека назад, по органам и системам. В то же время, около 90 заболеваний, аутоиммунный патогенез которых доказан, диспергированы по самым разным группам нозологических единиц – от кожных до психических. Тогда как полвека назад представления об аутоиммунной патологии сводились лишь к недугам, находящимся в сфере компетенции ревматологов, теперь стала ясна единая аутоиммунная природа многих болезней, не подлежащих ревматологическому учету. Использование медико-географической статистики для анализа заболеваемости аутоиммунными болезнями в больших популяциях представляется весьма перспективным.

Россия (РФ) – самая обширная страна мира ( $17\ 125\ 191\ km^2$ ), где представлены самые разные природно-географические зоны – от арктической до субтропической, при населении на конец 2017 г. 146 880 432 человека [2]. Социально-экономическое развитие и степень урбанизации разных регионов РФ весьма неоднородны, доля городского населения в них составляет 74% и постоянно растет [2, 22].

Доказано, что загрязнение воздуха оказывает влияние не только на органы дыхания, но также на большинство других органов и систем организма [26, 37, 41, 46]. По оценкам ВОЗ, около 500 000 случаев смерти от рака легких и 1,6 миллиона случаев смерти от хронической обструктивной болезни лёгких могут быть связаны с загрязнением атмосферного воздуха. Кроме этого, загрязнение воздуха провоцирует 19% случаев смерти от всех сердечно-сосудистых заболеваний и 21% смертельных инсультов [25, 46].

Поглощаемые фагоцитами дыхательных путей пылевые микро- и наночастицы способны вызывать стойкие изменения в иммунной системе, способствующие развитию аллергического ринита [30]. После воздействия твердых пылевых частиц (ТПЧ) в иммунной системе могут происходить разнонаправленные изменения, затрагивающие механизмы и эффективность иммунологической толерантности [25, 28].

Предметом анализа в настоящей работе была заболеваемость сахарным диабетом 1 типа (СД1), практически для всех случаев которого доказан аутоиммунный патогенез [14], связанный с действием как природных (например, вирусы), так и с антропогенных (нитрозамины, пептиды альбумина коровьего молока, некоторые лекарства) факторов [20, 35]. Заболеваемость СД1 в РФ растет, особенно среди детей [22]. Цель исследования состояла в выявлении факторов городской среды, влияющих на заболеваемость СД1 в России.

## **Материалы и методы исследования**

В качестве анализируемой была взята группа «Все население РФ» (лица, проживающие на территории РФ с рождения или в течение 10 лет и более), а в качестве изучаемого показателя – заболеваемость с *впервые установленным диагнозом СД1 на 100 тысяч населения* (далее –*incidence* как зависимая переменная в модели). Временной период изучения: с 2008 по 2017 г. включительно (при этом статистика по загрязнению была учтена с 2005 по 2015 г.).

Исследование охватывало всю территорию РФ – Центральный, Северо-Западный, Южный, Северо-Кавказский, Приволжский, Уральский, Сибирский, Дальневосточный федеральные округи – по 83 регионам, входившим в состав РФ с года начала исследования.

Заболеваемость в каждом регионе РФ рассчитывали по данным официальных сборников статистических материалов РФ [3, 12, 18, 22].

Учитывались по данным [19] следующие возможные факторы заболеваемости:

- количество выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух от стационарных источников в каждом регионе отдельно в тысячах тонн с 2005 по 2015 г. (далее – *air* как параметр модели или выбросы загрязняющих веществ в атмосферный воздух как показатель);
- количество загрязненных сточных вод в каждом регионе РФ в отдельности в миллионах м<sup>3</sup> с 2005 по 2015 год (далее – *water* как параметр модели или загрязненные сточные воды как показатель);
- географическая плотность сети дорог общего пользования с твердым покрытием, в расчете на 1000 км<sup>2</sup> по общей протяженности дорог на конец 2005-2015 г. (далее *road* как параметр модели или плотность сети дорог общего пользования с твердым покрытием как показатель);
- количество автобусов общего пользования на 100 тыс. населения (далее - *bus* как параметр модели или количество автобусов общего пользования как показатель).

Предварительно в каждом регионе методом скользящего среднего (rolling mean) [57] подсчитывали впервые выявленные случаи СД1 на 100 тыс. населения в изучаемый период.

Описательная статистика включала в себя расчеты среднего арифметического и стандартного отклонения (Mean±SD), медианы и 1-го и 3-го квартилей (Median, [Q1;Q3]), и указания на минимальное и максимальное значения (min-max).

Для выявления влияния изучаемых факторов на заболеваемость СД1 использовался регрессионный анализ. Выбор регрессионной модели был обусловлен тем, что заболеваемость является дискретной неотрицательной величиной. Широко используемая модель Пуассона в данном случае не применялась, поскольку оснований считать, что среднее и дисперсия между собой равны, не было. Поэтому была выбрана отрицательная биномиальная модель (negative binomial), с помощью которой можно учитывать избыточную дисперсию данных (overdispersion), что позволяет получать несмещенные оценки [43, 56].

На первом этапе статистического анализа выбранные факторы включались в **модель, где учтены все возможные взаимодействия между ними (модель 1)**, поскольку предполагалось, что совокупное влияние факторов более значимо, чем влияние каждого фактора в отдельности. Так как кривые распределения величин изучаемых факторов заметно смещены к нулю, эти величины были предварительно прологарифмированы. Оценки разных моделей производили в среде R version 3.5.2 [49] при помощи функции *glm.nb(MASS)* [55]. Синтаксис функции был следующим:

```
fit <- glm.nb(incidence~log(bus)*log(road)*log(air)*log(water)+offset(log(1000))).
```

Далее производился поиск оптимальных моделей при помощи процедуры обратной пошаговой регрессии (stepAIC) и при помощи ручного обновления модели (update.formula(fit)). Для описания отобранных моделей использовались: параметр распределения  $\theta$ , логарифм максимального правдоподобия (Log-Likelihood, LR), значению отклонение (deviance), степень свободы (d.f.). Выбор наилучшей модели для объяснения данных основывался на наименьшем значении информационного критерия Акаике (AIC). На основе коэффициентов регрессии лучшей модели рассчитывался **коэффициент заболеваемости** (incidence rate ratio, IRR – см. ниже) и его 95% доверительный интервал (CI). Результат считали статистически значимым при вероятности ошибки первого рода (*p*) менее 0,005 [26].

## Результаты

Выявлены существенные различия по заболеваемости СД1 между разными регионами РФ (рис. 1). Так, максимум заболеваемости был зарегистрирован в Псковской области (77,31 на 100 тыс. населения), значительно ниже заболеваемость в Западной Сибири и на юге страны, а минимален этот показатель в Республике Дагестан (3,56 на 100 000 населения) – различия до более чем 20-кратных! На рис. 2 показан некоторый рост заболеваемости СД1 на территории РФ с 2008 по 2017 гг.

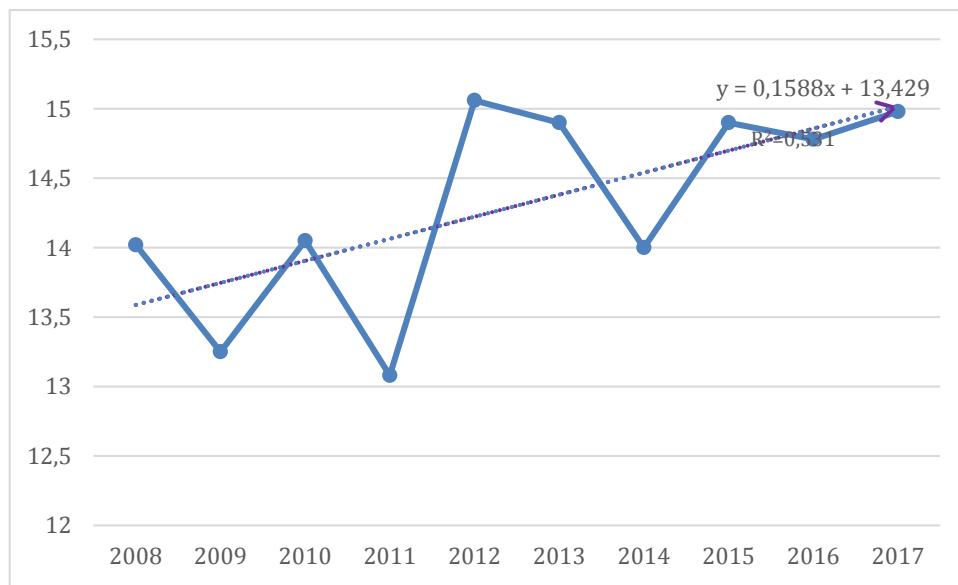


Рис. 2. Рост числа впервые выявленных случаев СД1 среди группы «Все население» на территории РФ с 2008 по 2017 гг.

Данные по заболеваемости СД1 и выбранным урбанистическим факторам представлены в табл. 1.

Табл. 1.

Заболеваемость СД 1 и значения возможных урбанистических факторов СД1 на территории РФ

Переменная модели	Показатель	Среднее арифметическое ± среднеквадратичное отклонение	Медиана [Q1;Q3]	Разброс
incidence	Число случаев впервые диагностированного СД1 на 100 тыс. населения	15,41±9,87	13,02 [9,50;17,69]	5,52-77,31
bus	Число автобусов общего пользования на?	125,22±56,85	110,86 [94,71;136,86]	49,00-407,00

road	Плотность сети дорог общего пользования с твердым покрытием	$197,62 \pm 178,57$	172,71 [91,57;251,43]	17,14-1294,00
water	Загрязненные сточные воды	$133,50 \pm 172,00$	86,91 [52,00;150,73]	0,45-1254,55
air	Выбросы загрязняющих веществ в атмосферный воздух	$201,49 \pm 154,09$	164,00 [93,60;258,00]	26,55-742,64

В табл. 2 представлены коэффициенты регрессионных уравнений для моделей 1-6. Установлено, что модель 1, включающая в себя сочетание всех выбранных урбанистических факторов, не содержит статистически значимых коэффициентов, связывающих их сочетанное влияние с заболеваемостью. Модели 2-5, полученные в ходе процедуры пошагового отбора, не содержат информации о влиянии количества загрязнённых сточных вод на уровень заболеваемости СД1. Каждая из моделей 1-6 обосновывает один из 6 следующих выводов:

1. Нет связи между комбинированным общим влиянием всех урбанистических факторов и уровнем заболеваемости СД1;
2. Плотность автомобильных дорог и количество автобусов влияют на заболеваемость СД1.
3. Влияние плотности автомобильных дорог, количества автобусов и загрязнённости воздуха на заболеваемость СД1 мультиплекативное;
4. Влияние загрязнённости воздуха и плотности автомобильных дорог, а также независимое влияние количества автобусов на заболеваемость СД1 мультиплекативное;
5. Влияние количества автобусов и плотности сети автомобильных дорог на заболеваемость СД1 мультиплекативное, возможно аддитивное влияние уровня загрязняющих атмосферу веществ на заболеваемость СД1;
6. Влияние загрязнённости воздуха и количества автобусов на заболеваемость СД1 мультиплекативное, аддитивно сочетающееся с влиянием плотности автомобильных дорог.

Табл. 2

## Зависимость заболеваемости СД1 от урбанистических факторов

Параметр	Модель 1 (b(s.e.))	Модель 2 (b(s.e.))	Модель 3 (b(s.e.))	Модель 4 (b(s.e.))	Модель 5 (b(s.e.))	Модель 6 (b(s.e.))
air	7,21 (32,40)	0,12 (0,06)			0,14* (0,06)	
bus	1,34 (41,64)	0,50*** (0,14)		0,48*** (0,14)		
road	15,57 (37,37)	0,18** (0,06)				0,19** (0,06)
water	12,90 (40,95)					
air:road				0,03*** (0,01)		
air:water	-3,18 (7,00)					
bus:air	-1,23 (7,09)					0,04*** (0,01)
road:air	-4,00 (6,45)					
road:water	-5,28 (7,98)					
bus:water	-2,25 (8,93)					
bus:road	-3,04 (8,10)				0,05*** (0,01)	
bus:air:road			0,008*** (0,002)			
bus:air:water	0,59 (1,53)					
bus:road:air	0,81 (1,40)					

bus:road:water	1,04 (1,73)					
road:air:water	1,16 (1,38)					
bus:road: air:water	-0,23 (0,30)					
Константа	-12,24 (191,11)	-1,21 (0,71)	1,71*** (0,20)	-0,37 (0,65)	0,77 (0,39)	0,71 (0,39)
Характеристики моделей						
$\theta(s.e.)$	6,45 (1,04)	5,77 (0,93)	5,46 (0,88)	5,73 (0,92)	5,52 (0,89)	5,45 (0,88)
deviance (null)	121,57	108,85	102,86	107,95	104,10	102,73
d.f. (null)	72	72	72	72	72	72
deviance	74,88	75,10	75,22	75,11	75,19	75,22
d.f.	57	69	71	70	70	70
LR	-731,96	-736,22	-738,40	-736,54	-737,94	-738,45
AIC	1497,92	1482,43	1482,81	1481,07	1483,88	1484,90

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,005$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; Сокращения: b – коэффициент регрессии, s.e. – стандартная ошибка,  $\theta$  – параметр распределения, deviance – девианс, d.f. – степени свободы, null – нуль-значение, LR – логарифм максимального правдоподобия, AIC – информационный критерий Акаике, p – вероятность ошибки первого рода.

Так как минимальное значение AIC согласно расчетам оказалось у модели 4, её следует признать оптимальной. Данная модель связывает рост заболеваемости СД1 с одновременными увеличением обеспеченности населения автобусами ( $IRR=1,62$  (1,23-2,16)) и ростом степени загрязнённости воздуха и географической плотности дорожной сети ( $IRR=1,03$  (1,01-1,05)).

## Обсуждение

Следует прежде всего подчеркнуть, что получены достоверные свидетельства некоторого роста заболеваемости СД1 в РФ за изученный период. Коэффициент детерминации ( $R^2$ ) при этом составлял 0,531.

Наши данные свидетельствуют о мультиплекативном влиянии загрязненности воздуха и географической плотности сети автомобильных дорог с твердым покрытием, а также о независимом влиянии относительного количества общественных автобусов на заболеваемость СД1.

Автомобилизация изменила спектр патологических состояний у людей. Наши праотцы, не знавшие авто, асфальта, бензина, тетраэтилсвинцовых присадок и тормозных колодок, передвигались на лошадях. Сап, ящур и мелиоидоз были тогда распространенными заболеваниями не только у коней, но и у людей, травмы прерывали карьеру многих знатных кавалеристов, а вот онкологии как отдельной медицинской дисциплины, до эпохи автомобилизации не существовало, в том числе и потому, что пораженность неопластическими заболеваниями была куда меньше современной.

Развитие АДК происходит во всем мире и сопровождается усилением загрязнения атмосферного воздуха [5, 8, 9]. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, с 1970 г. автопарк РФ увеличился в 47 раз, в Москве и Санкт-Петербурге в 20 и 25 раз, соответственно [10]. В Европе в настоящее время насчитывается от 480 до 600 автомобилей на тысячу человек. Дорожно-транспортная инфраструктура крупных городов России соответствует уровню автомобилизации 60-100 автомобилей на 1000 жителей. Критический с гигиенической точки зрения уровень оценивается в 170-180 автомобилей на 1000 жителей [10, 6, 23, 15]. Доля выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух от автомобильного транспорта по сравнению с промышленными выбросами превышает 94%. [5, 8, 9].

По литературным данным, АДК служит источником нескольких видов загрязняющих веществ. Эти загрязнители образуются в результате ряда физических взаимодействий, в том числе трения шин об асфальт, и в этом случае роль играют, в частности, различия шинных протекторов в зависимости от вида транспорта, тормозная система и дорожное покрытие. При трении происходит разогрев трущихся поверхностей, вследствие чего образуется большое количество мелких частиц сопряжения.

Автобусы занимают в этом смысле особое положение. В силу специфики эксплуатации, им надо часто тормозить, у них большие шинные протекторы, и они имеют наиболее тесный контакт с твердым покрытием асфальтовых дорог. При работе автобусов образуется огромное количество ТПЧ различного диаметра [8]. Твердое покрытие – это прежде всего асфальт. Асфальт состоит из смеси битумов с минеральными материалами: гравием и песком (щебнем или гравием, песком и минеральным порошком в искусственном асфальте). Асфальтобетонная смесь – это строительный материал в виде уплотненной смеси щебня, песка, минерального порошка и битума. При эксплуатации автотранспорта на дорогах с асфальтовым покрытием

температура контакта достигает 40 °С и выше и увеличивается при резком торможении или наоборот при резком нажатии педали газа. Таким образом и происходит образование и формирование ТПЧ [4, 5].

Развитие АДК приводит в зоне его влияния к изменениям профиля загрязнения окружающей среды, в том числе появлению соединений тяжелых металлов и полициклических ароматических углеводородов в составе ТПЧ разного диаметра [28, 30], которые образуются не только в результате сгорания топлива, но также в ходе эксплуатационного износа дорожного покрытия, тормозной системы и шин, протекторов, в зависимости от типа автомобильного транспорта [6, 8, 15, 23].

Данные литературы свидетельствуют о том, что аэрополлютанты в виде ТПЧ, в частности – содержащие кремний, алюминий, свинец и др. – особенно, если действуют на формирующийся организм с детства, способны нарушить не только развитие легких и дыхательной функции, но и производят системные, в том числе опосредованные через пищу и кишечную микробиоту, эффекты в других органах, вплоть до нарушения психомоторного развития и иммунитета. [10, 18, 24, 32, 33, 38, 40]. Механизмы возможного влияния аэрополлютантов на аутоиммунитет могут быть разными: адьювантоподобное действие, индукция таких модификаций антигенов, к которым не толерантны лимфоциты организма, появление неоантигенов в результате действия активных кислород- и галогенсодержащих радикалов и иных медиаторов воспаления [34] и пр. Эффекты при этом могут быть разнонаправленными и нетривиальными: так, недавно в Германии было показана обратная связь между степенью экспозиции озоновому загрязнению и среднесрочной метаболической декомпенсацией СД1, оцененной по количеству гликерированного гемоглобина [39]. Ранее ряд авторов, в частности, в Германии, Канаде и Италии находили связь СД1 с загрязнением атмосферы или сообщали об отягощении течения этого заболевания при аэрополлюции [27, 29, 31]. Сообщалось о том, что атмосферные загрязнения особенно существенно влияли на развитие СД1, если их действие приходилось на ранний детский возраст или интранатальный период [36, 42]. В недавних (2018 г.) исследованиях польских авторов были показаны различия по заболеваемости СД1 типа в зависимости от сельского или городского проживания, в последнем случае заболеваемость была гораздо выше [53].

В свете вышеприведенных данных понятны и выявленные нами достоверный мультиплекативный эффект загрязненности воздуха и количества автобусов и аддитивный эффект географической плотности сети автомобильных дорог на заболеваемость СД1.

### **Заключение**

Показано влияние урбанистических факторов на возникновение СД1 у населения РФ.

Существенные факторы, способствующие заболеваемости СД1, связаны с АДК – географической плотностью сети автомобильных дорог с твердым покрытием и относительным количеством автобусов в регионе. Мультиплекативное к ним влияние на заболеваемость СД1 оказывают выбросы загрязняющих веществ в атмосферный воздух.

Для раскрытия механизмов участия антропогенных факторов в патогенезе аутоиммунного поражения островковых В-клеток при развитии СД1 требуется экспериментальное моделирование действия ТПЧ на панкреатические островки подопытных животных. По данным литературы, у мышей экспериментальный СД1 и аэрополлютанты дизельного топлива оказывают взаимно отягощающее влияние на поражение бронхолегочного аппарата и панкреатических островков [44, 45].

Факторы урбанизации является контролируемым и, следовательно, многие из этих неблагоприятных последствий для здоровья могут быть предотвращены. В дальнейшем необходимо изучить медицинскую географию других аутоиммунных болезней в контексте влияния региональных факторов, связанных с урбанизацией.

### **Уведомление**

Авторы внесли следующий вклад в работу: Л.А. Сопрун – анализ эпидемиолого-географических источников, подсчеты, написание текста; А.Н. Гвоздецкий – математическая обработка данных; И.М. Акулин – анализ эпидемиологической литературы; В.И. Утехин – редактирование текста; Л.П. Чурилов – идея и дизайн исследования, анализ литературы по патологии, руководство работой группы.

Работа поддержана грантом Правительства РФ, контракт 14.W03.31.0009.

### **Литература**

### **Список русскоязычной литературы**

1. Боеv В.М. Компьютерная технология оценки эффективности противовирусной лекарственной профилактики и терапии при эпидемии гриппа А (H1 N1). Врач и информационные технологии. 2012;4:43-56.
2. Бушнев А.Н., Притворов А.П. Атлас мира: максимально подробная информация. Москва: АСТ; 2017.
3. Государственный доклад. О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2016 году. Москва: 2017;589.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия. Эндокринно-метаболические нарушения. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007: 756 с.
5. Копытенкова О.И. Шилова Е.А., Сазонова А.М. Особенности биоразложения подземных объектов и необходимая охрана труда. Технологии техносферной безопасности. 2014;6(58): 40-48
6. Копытенкова О.И. Шилова Е.А., Сазонова А.М. Комплексный подход к оценке биодеструктивных факторов при освоении подземного пространства. Науковедение. 2015;7(1):26-43
7. Курепина Н.В. Минимизация риска заражения природноочаговыми болезнями средствами ГИС. Методика и технология нозогеографического картографирования. Saarbrucken: LAMBERT Academic Publishing 2011;107.
8. Леванчук А.В. Загрязнение окружающей среды продуктами эксплуатационного износа дорожного комплекса. Гигиена и санитария. 2014;93(6):17-21.
9. Леванчук А.В. Обоснование разработки информационно-аналитической технологии системы социально-гигиенического мониторинга. Безопасность жизнедеятельности. 2009;11: 24-29.
10. Лим Т.Н. Анализ заболеваемости болезнями органов дыхания взрослого населения Санкт-Петербурга, в зависимости от качества атмосферного воздуха. Здравоохранение и среда обитания. 2014;1(250):26-28.
11. Манин Е.А., Лямин Г.И., Тихенко Н.И., Русанова Д.В., Антоненко А.Д., Брюханова Г.Д. Совершенствование эпидемиологического надзора за бруцеллезом с использованием ГИС-технологий. Проблемы особо опасных инфекций. 2012; 114:32-36.
12. Мониторинг качества воздуха для оценки воздействия на здоровье. Всемирная Организация Здравоохранения, 2001;(85): 293 с.
13. Никитин П.Н., Ефимов Е.И., Рябикова Т.Ф. Прикладные аспекты использования ГИС в противоэпидемической практике. Международный научно-практический форум «Великие реки-2007». 2008; 23:46-48.
14. Сазонова А. М. Интегральная оценка условий труда при строительно-монтажных работах в подземных сооружениях. Безопасность жизнедеятельности. 2017; 3(195): 8-11.
15. Сопрун Л.А. Гигиеническое обоснование выбора метода обезвреживания медицинских отходов: автореферат дисс. канд. мед. наук.: Санкт-Петербург, 2014: 24 с.
16. Сопрун Л.А., Чурилов Л.П., Мироненко О.В. Предпосылки развития аутоиммунно-воспалительного синдрома, вызванного адьювантами, в стоматологической практике. Клиническая патофизиология. 2017;4:40–48.
17. Старкова К.Г., Долгих О.В., Отавина Е.А., Безрученко Н.В., Гусельников М.А., Мазунина А.А. Маркеры гиперчувствительности у детского населения в условиях воздействия алюминия Мед. иммунол. 2019; 21(1): 165–170.
18. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Статистический сборник регионы России. Социально-экономические показатели. 2009, 2012, 2014, 2016. Москва: Росстат, 990 + 1090 + 1180 + 1200 р.
19. Чурилов Л.П. Патофизиология т.1 Общая патофизиология с основами иммунопатологии. Учебник для медвузов. Изд. 5-е. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015: 656 с.
20. Шенфельд И., Мерони П.Л., Чурилов Л.П. (ред.) Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики СПб: Медкнига «ЭЛБИ», 2017. 416с.
21. Шошин А.А. Основы медицинской географии. М., Л.: Изд-во АН СССР, 1962: 145 с.
22. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Статистический материал. Москва: 2008-2016. В 65 томах.
23. Ясенкова Е.П., Сизова, Е.В., Скальный А.А., Мирошников С.А., Плотников А.В. Влияние наночастиц цинка на выживаемость глистов Eisenia fetida и таксономическое разнообразие микрофлоры кишечника. Окружающая среда. Наука. Поллитанты. М. 2016; 23:13245–13254.

### **Общий список литературы**

1. Boyev V.M. Computer technology for assessing the effectiveness of antiviral drug prophylaxis and therapy in the epidemic of influenza A (H1 N1). Vrach i informatsionnye tekhnologii. 2012; 4: 43-56. (In Russ.)
2. Bushnev A.N., Pritvorov A.P. World Atlas: the most detailed information. Moscow: AST; 2017 (In Russ.)
3. State report “On the state and environmental protection of the Russian Federation in 2016”. Moscow: 2017; 589. (In Russ.)

4. Zaichik A.Sh., Churilov L.P. Pathochemistry. Endocrine and Metabolic Disorders. SPb.: ELBI-SPb, 2007: 756 p. (In Russ.)
5. Kopytenkova O.I. Shilova E.A., Sazonova A.M. Features of biodegradation of underground objects and the necessary labor protection. Tekhnologiya tekhnosfernoi bezopasnosti. 2014; 6 (58): 40-48 (In Russ.)
6. Kopytenkova O.I. Shilova EA., Sazonova A.M. An integrated approach to the assessment of biodestructive factors in the development of underground space. Naukovedenie. 2015; 7 (1): 26-43 (In Russ.)
7. Kurepina N.V. Minimization of risk of infection with natural focal diseases by means of GIS. Methods and technology of nosageorafic mapping. Saarbrucken: LAMBERT Academic Publishing 2011;107. (In Russ.)
8. Levanchuk A.V. Environmental pollution products operational wear and tear of the road complex. Gigiena i sanitariya. 2014; 93 (6): 17-21. (In Russ.)
9. Levanchuk A.V. Rationale for the development of information and analytical technology of the system of social and hygienic monitoring. Bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti 2009; 11: 24-29. (In Russ.)
10. Lim T.N. Analysis of the incidence of respiratory diseases of the adult population of St. Petersburg, depending on the quality of atmospheric air. Zdravookhranenie i sreda obitaniya. 2014; 1 (250): 26-28. (In Russ.)
11. Manin E. A., Lyamkin G. I., Tikhenco N. I., Rusanova D. V., Antonenko A. D., Bryukhanova G. D. Improvement of epidemiological control of brucellosis using GIS technologies. Problemy osobo opasnykh infektsij. 2012; 114: 32-36. (in Russ.)
12. Air quality monitoring for health impact assessment. World Health Organization, 2001; (85). 293. (In Russ.)
13. Nikitin P. N., Efimov E. I., Ryabikova T. F. Applied aspects of GIS use in anti-epidemic practice. International scientific and practical forum "Great rivers -2007". 2008; 23: 46-48. (in Russ.)
14. Sazonova, AM, Integrated assessment of working conditions in construction and installation works in underground facilities. Bezopasnost zhiznedeyatel'nosti. 2017; 3 (195): 8-11. (In Russ.)
15. Soprud L. A. The hygienic substantiation of a choice of a method of neutralization of a medical waste: abstract of Ph.D. Thesis (Medicine), St. Petersburg, 2014: 24 P. (In Russ.)
16. Soprud L.A., Churilov L.P., Mironenko O.V. Prerequisites for the development of an autoimmune-inflammatory syndrome caused by adjuvants in dental practice. Clin. Pathophysiol. 2017; 4: 40–48. (In Russ.)
17. Starkova, KG, Dolgikh, OV, Otavina, EA, Bezruchenko, N.B., Guselnikov, MA, Mazunina, A.A. Markers of hypersensitivity in children under the influence of aluminum. Med. Immunol. 2019; 21 (1): 165–170. (In Russ.)
18. Federal State Statistics Service (Rosstat) statistical collection of Russian regions. Socio-economic indicators. 2009, 2012, 2014, 2016. Moscow: Rosstat, 990 P. + 1090 P. + 1180 P. + 1200 P. (In Russ.)
19. Churilov L.P. General Pathophysiology with the Fundamentals of Immunopathology. 5th ed. St. Petersburg: ELBI Publishers; 2015; 416 (In Russ.)
20. Shoefeld Y., Meroni P. L., Churilov L. P. Guide to Autoimmune Diseases for General Medical Practice Saint Petersburg: Medkniga-ELBI Publisher, 2017: 416 P.
21. Shoshin A.A. Fundamentals of Medical Geography. Publishing house of the Academy of Sciences of the USSR: Moscow, Leningrad: 1962. 145 p. (In Russ.)
22. Central Research Institute for Organization and Informatization of Health. Ministry of Health of the Russian Federation. Statistical material. Moscow: 2008 -2016. In 65 volumes. (In Russ.)
23. Yasenkova, E. P., Sizova, E. V., Skalny, A. A., Miroshnikov, S. A., Plotnikov, A., et al. Influence of zinc nanoparticles on the survival of Eisenia fetida worms and taxonomic diversity of intestinal microflora. Environment. Nauka. Pollutants. M. 2016; 23: 13245-13254 (In Russ.)
24. Abdel-Shafy HI, Mansour MS. A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: source, environmental impact, effect on human health and remediation. Egyptian Journal of Petroleum. 2016; 25(1): 107–123
25. Alizadeh M Acta Med Iran. 2016. Effect of Air Pollution in Frequency of Hospitalizations in Asthmatic Children. Acta Med Iran. 2016 Aug;54 (8):542-546.
26. Benjamin D.J. Redefine statistical significance. Nature Human Behaviour. 2018. Vol. 2. № 1: P. 6-10.
27. Beyerlein A, Krasmann M, Thiering E, Kusian D, Markevych I, D'Orlando O, Warncke K, Jochner S, Heinrich J, Ziegler AG. Ambient air pollution and early manifestation of type 1 diabetes. Epidemiology. 2015;26:p.31-2.
28. Breznan D, Karthikeyan S, Phaneuf M, Kumarathasan P, Cakmak S, Denison MS Development of an integrated approach for comparison of *in vitro* and *in vivo* responses to particulate matter. Part Fibre Toxicol. (2016) 13:41. 10.1186/s12989-016-0152-6
29. Brook RD, Cakmak S, Turner MC, Brook JR, Crouse DL, Peters PA, van Donkelaar A, Villeneuve PJ, Brion O, Jerrett M, Martin RV, Rajagopalan S, Goldberg MS, Pope CA, 3rd, Burnett RT. Long-term fine particulate matter exposure and mortality from diabetes in Canada. Diabetes care. 2013;36:3313-20.
30. Deng, Q., Lu, C., Yu, Y., Li, Y., Sundell, J., Norback, D. Early life exposure to traffic-related air pollution and allergic rhinitis in preschool children. Respir Med. 2016;121:67-73
31. Di Ciaula A. Type I diabetes in paediatric age in Apulia (Italy): Incidence and associations with outdoor air pollutants. Diabetes research and clinical practice. 2016;111:36-43.

32. Frohlich, E. E., Frohlich, E. (2016). Cytotoxicity of nanoparticles contained in food on intestinal cells and the gut microbiota. *Int. J. Mol. Sci.* 17:509. doi: 10.3390/ijms17040509
33. Gao, B., Chi, L., Mahbub, R., Bian, X., Tu, P., Ru, H., et al. (2017). Multiomics reveals that lead exposure disturbs gut microbiome development, key metabolites, and metabolic pathways. *Chem. Res. Toxicol.* 30, 996–1005. doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00401
34. Gawda A, Majka G, Nowak B, Marcinkiewicz J. Air pollution, oxidative stress, and exacerbation of autoimmune diseases. *Central-European journal of immunology.* 2017;42:305-12.
35. G.F Glass Environmental risk factors for Lyme disease identified with geographic information systems *Am. J. Public Health.* 1995. - P.78-80
36. Hathout EH, Beeson WL, Nahab F, Rabadi A, Thomas W, Mace JW. Role of exposure to air pollutants in the development of type 1 diabetes before and after 5 yr of age. *Pediatric diabetes.* 2002;3:184-8.
37. Jahan S., Espersen E. Human Development Index and its components. United Nations Development Program. New York: NY 10017 USA; 2016.
38. Kasper J, Hermanns MI, Bantz C, Maskos M, Stauber R, Pohl C, et al. . Inflammatory and cytotoxic responses of an alveolar-capillary coculture model to silica nanoparticles: comparison with conventional monocultures. *Part Fibre Toxicol.* (2011) 8:6. 10.1186/1743-8977-8-6
39. Lanzinger S, Rosenbauer J, Sugiri D, Schikowski T, Treiber B, Klee D, Rathmann W, Holl RW. Impact of long-term air pollution exposure on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: results from the DPV registry. *Diabetologia.* 2018; 61(6):1354-1361. doi: 10.1007/s00125-018-4580-8.
40. Lu Y, Liu F, Li C, Chen Y, Weng D, Chen J. IL-10-producing B cells suppress effector T cells activation and promote regulatory T cells in crystalline silica-induced inflammatory response *in vitro.* *Mediators Inflamm.* (2017) 2017:8415094. 10.1155/2017/8415094
41. Majkowska-Wojciechowska, B., Pelka, J., Korzon, L. et al, Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children. *Allergy.* 2007;62:1044–1050.
42. Malmqvist E, Larsson HE, Jonsson I, Rignell-Hydbom A, Ivarsson SA, Tinnerberg H, Stroh E, Rittner R, Jakobsson K, Swietlicki E, Rylander L. Maternal exposure to air pollution and type 1 diabetes--Accounting for genetic factors. *Environmental research.* 2015;140:268-74.
43. Miller J.D. Mastering Predictive Analytics with R - Second Edition :vols. / J.D. Miller, R.M. Forte. – 2nd Revised edition edition. – Birmingham Mumbai: Packt Publishing - ebooks Account, 2017. – 448 p.
44. Nemmar A, Subramanyan D, Yasin J, Ali BH. Impact of experimental type 1 diabetes mellitus on systemic and coagulation vulnerability in mice acutely exposed to diesel exhaust particles. *Particle and fibre toxicology.* 2013;10:14.
45. Nemmar A, Al-Salam S, Beegam S, Yuvaraju P, Yasin J, Ali BH. Pancreatic effects of diesel exhaust particles in mice with type 1 diabetes mellitus. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology.* 2014;33:413-22.
46. Patel, M.M., Quinn, J.W., Jung, K.H. et al, Traffic density and stationary sources of air pollution associated with wheeze, asthma, and immunoglobulin E from birth to age 5 years among New York City children. *Environ Res.* 2011;111:1222–1229.
47. Perricone R, Perricone C, Shoenfeld Y. Autoimmunity: when the immune system becomes the selfish giant. *Autoimmun Rev.* 2011;10:575–6. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.003.
48. Pollard KM, Kono DH. Requirements for innate immune pathways in environmentally induced autoimmunity. *BMC Med.* 2013;11:100. doi: 10.1186/1741-7015-11-100.
49. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
50. Rose N. R., Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol. Today.* 1993 Sep.; 14 (9): 426–30.
51. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. «ASIA» — Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.* 2011; 36: 4–8.
52. Shoenfeld Y, Isenberg DA. The mosaic of autoimmunity. *Immunol Today.* 1989;10:123–6. doi: 10.1016/0167-5699(89)90245-4.
53. Szalecki M, Wysocka-Mincewicz M, Ramotowska A, Mazur A, Lisowicz L, Beń-Skowronek I, Sieniawska J, Klonowska B, Charemska D, Nawrotek J, Jałowiec I, Bossowski A, Jamiołkowska M, Pyrzak B, Miszkućka G, Szypowska A. Epidemiology of type 1 diabetes in Polish children: A multicentre cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018; 34(2): doi: 10.1002/dmrr.2962.
54. Van Belle TL, Coppieters KT, Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology and therapeutic strategies. *Physiol Rev* 2011;91:79–118.
55. Venables W.N. Modern Applied Statistics with S: Statistics and computing: vols. / W.N. Venables, B.D. Ripley. – 4. – New York: Springer, 2002. – 498 p.

56. Vittinghoff E. Regression methods in biostatistics: Linear, logistic, survival, and repeated measures models: Statistics for biology and health :vols. Regression methods in biostatistics / ed. OCLC: ocn760413636. – 2nd ed. – New York: Springer, 2012. – 509 p.
57. Zeileis A. Zoo: S3 Infrastructure for Regular and Irregular Time Series. Journal of Statistical Software. 2005;14.(1); 1-27.