

Будкар Л.Н.<sup>1</sup>, Гурвич В.Б.<sup>1</sup>, Обухова Т.Ю.<sup>1</sup>, Солодушкин С.И.<sup>2</sup>, Шмонина О.Г.<sup>1</sup>, Карпова Е.А.<sup>1</sup>

## Использование регрессии кокса в клинической и функциональной диагностике профессионального флюороза

1 — Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 2 — ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.Ельцина», г.Екатеринбург

Budkar L.N., Gurvich V. B., Obukhova T.Yu., Solodushkin S.I., Shmonina O.G., Karpova Ye.A.

## The use of Cox regression in clinical and functional diagnosis of occupational fluorosis

### Резюме

Целью исследования было построение прогностической модели вероятности развития профессионального флюороза у рабочих алюминиевого производства с различной продолжительностью вредного стажа. С учетом результатов проведенного ранее однофакторного анализа основных производственных факторов и показателей соматического здоровья 201 рабочего алюминиевых производств построена прогностическая модель на основе регрессии Кокса вероятности развития профессионального флюороза на протяжении 15, 20 и 25-летнего стажа работы во вредных производственных условиях. Построенная модель верифицирована на клинических примерах. Результаты проведенного анализа показывают, что в течение различных стажевых периодов работы во вредных условиях труда существует необходимость коррекции комплекса факторов, значимо ассоциированных с развитием профессионального флюороза на данном временном интервале. **Ключевые слова:** математическое моделирование, регрессия Кокса, профессиональный флюороз, алюминиевое производство, ассоциированные с флюорозом факторы

### Summary

The purpose of the study was to build up a prognostic model for probability of occupational fluorosis development in aluminium industry workers with a shifting duration of workplace exposure to hazardous conditions. Taking into account the results of univariate analysis done earlier with regard to the major occupational exposures and general health indicators in 201 workers, a Cox regression-based prognostic model for probability of occupational fluorosis was built with respect to 15, 20 and 25 years of working experience in harmful conditions. The constructed model was verified by clinical data. The study suggests that, within every time interval of occupational exposure to harmful conditions, a combination of risk factors need to be managed that are strongly associated with occupational fluorosis development within a given time interval.

**Keywords:** mathematical modeling, Cox regression, occupational fluorosis, aluminum industry, fluorosis risk factors

### Введение

В сложной диагностике социально значимой профессиональной патологии наряду с клиническим обследованием, функциональной и лабораторной диагностикой все более важное значение приобретают математического моделирования [1,2]. Важным преимуществом этого подхода является его способность агрегировать большой объем объективной информации, полученной с помощью клинических и инструментальных методов, и возможность построения прогностической модели для использования в практической медицине.

Методы факторно-типологического и кластерного анализа и математического моделирования используются для обоснования и разработки научно-методических подходов к оценке влияния санитарно-гигиенических, социально-экономических факторов и факторов образа жизни на состояние здоровья населения трудоспособного возраста на федеральном, региональном и муниципальном уровнях [3,4,5].

Построение прогностической модели развития хронической фтористой интоксикации в зависимости от фтористой нагрузки с применением логистической регрессии проводилось Щербаковым С.В. с соавт. [6].

Математический аппарат теории распознавания образов использовался исследователями в решении вопросов индивидуальной чувствительности к воздействию фиброгенной пыли и развитию пневмокозиозов [7].

**Цель** представленной работы: построение модели развития профессионального флюороза на основе регрессии Кокса.

## Материалы и методы

В период с 2002 по 2015 годы было проведено когортное исследование 201 стажированного рабочего основных цехов алюминиевого производства предприятий Уральского региона. Диагноз профессионального флюороза был установлен 93 пациентам (58%). Средний возраст госпитализированных пациентов составил  $57,91 \pm 0,66$  лет, средний стаж в неблагоприятных условиях производства –  $22,83 \pm 0,65$  года. По профессиональному составу это были: электролизник, анодчик, машинист крана, аппаратчик, мастер, слесарь ремонтник, бункеровщик, литейщик, машинист насосной установки, грузчик-выгрузчик, футеровщик, заливщик-выливщик, электрослесарь, электромонтер, монтажники на ремонте электролизных ванн). В группу сравнения вошли 108 стажированных рабочих этих же предприятий и цехов, сравнимые по длительности вредного стажа ( $23,19 \pm 0,58$  лет,  $p=0,674$ ), тех же профессий, но не имеющие диагноза флюороз.

Для проведения математического анализа использовался пакет прикладных программ SPSS, версия 20 [8,9].

Основными методами статистики был математический аппарат теории выживаемости – Кокс-регрессия [10]. Для оценки качества моделей Кокса использовали Omnibus-тесты для коэффициентов получаемых моделей, основанные на Хи-квадрат-тесте. В регрессионной модели Кокса (см. табл. 1, 2, 3 и 4) для оценки эффекта отдельно взятого предиктора приведены коэффициенты  $\text{Exp}(B)$ . Данные коэффициенты, называемые также относительными рисками (англ. hazard rate), могут быть интерпретированы как изменение риска события при увеличении значения предиктора на единицу. Уровень значимости был принят  $p=0,05$ . Для нормально распределенных переменных в интервальной шкале описательные статистики приводятся в формате среднее  $\pm$  стандартная ошибка средней, для ненормальных приводятся медиана и квартили. Для переменных в номинальной и порядковой шкалах приводятся таблицы частот. Для коэффициентов уравнений регрессии оценки приводятся с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Максимальный период наблюдения (вредный стаж) рабочих когорты составил 40 лет. Ранее проведенные исследования методами однофакторного анализа [11,12] позволили выделить для наблюдаемых рабочих широкий спектр предикторов, значимо увеличивающие риск развития профессионального флюороза: возраст рабочего, индекс курения, снижение уровня гемоглобина ниже 130 г/л, повышение максимально разовой концентрации уровня гидрофторида и фторида натрия в воздухе рабочей зоны выше предельно допустимой концентрации

(ПДК), наличие гиперурикемии, ожирения 1 степени, сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и нарушение гликемии натощак, изменение кислородозависимой фагоцитарной активности нейтрофилов, наличие атрофического гастрита и дисфункции печени в виде повышения аспартатаминотрансферазы, рентгенологическая стадия костного флюороза 2 и более, а также наличие признаков функциональной недостаточности суставов, наличие кист почек по данным ультразвукового исследования и снижение скорости клубочковой фильтрации, наличие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, мерцательной аритмии.

Кардиоваскулярная патология подтверждалась методами эхокардиографии, суточным мониторингом артериального давления и ЭКГ. Диагноз ГЛЖ устанавливался на основании изменений ЭКГ и эхокардиографии.

## Результаты и обсуждение

Для оценки риска формирования профессиональной хронической фтористой интоксикации у рабочих в течение периода наблюдения была построена прогностическая модель с использованием регрессии Кокса. Регрессия Кокса позволяет определить предикторы, значимо влияющие на исход процесса (в данном случае развития фтористой интоксикации) и построить прогностические модели для различных периодов наблюдения.

При построении модели на вход были поданы те параметры, которые в однофакторном анализе были выявлены как значимые. Большинство из них были удалены программой SPSS из окончательной модели из-за их низкой прогностической значимости, а также возможной мультиколлинеарности. Методом пошагового отбора переменных было построено уравнение регрессии Кокса, в которое включены шесть факторов, ассоциированных с развитием флюороза, см. табл. 1.

Значимыми факторам, ассоциированными с развитием флюороза, в данной модели оказались следующие:

- снижение уровня гемоглобина ниже 130 г/л, повышает риск развития фтористой интоксикации;
- наличие СД 2 типа у обследованных рабочих повышает риск развития хронической фтористой интоксикации;
- наличие атрофического гастрита повышает риск развития фтористой интоксикации;
- наличие экспозиции гидрофторида выше ПДК повышает риск развития флюороза;
- данные рентгенологического исследования: более высокая стадия изменений по данным рентгенологического исследования повышает риск развития фтористой интоксикации, см. табл. 2;
- наличие у пациента АГ 2 степени повышает риск развития флюороза (наличие АГ 2 степени кодируется – 1, отсутствие – 0);

В Таблице 2 приводится соответствие данных рентгенологического исследования кодированию в модели.

Таблица 1. Прогнозирование исхода развития хронической фтористой интоксикации, таблица коэффициентов Кокс-регрессии

| Факторы                                                       | B     | SE    | Sig   | Exp(B) |
|---------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|--------|
| Снижение гемоглобина                                          | 1,290 | 0,467 | 0,006 | 3,631  |
| Наличие СД 2 типа                                             | 0,687 | 0,336 | 0,041 | 1,988  |
| Наличие гастрита                                              | 0,923 | 0,295 | 0,002 | 2,517  |
| Уровень гидрофторида выше ПДК                                 | 1,344 | 0,407 | 0,001 | 3,834  |
| Наличие рентгенологических изменений длинных трубчатых костей | 0,725 | 0,265 | 0,006 | 2,065  |
| Наличие АГ 2 степени и выше                                   | 1,177 | 0,313 | 0,000 | 3,245  |

Пояснения: B – коэффициент в уравнении регрессии Кокса при соответствующем факторе, SE – стандартная ошибка среднего, Sig. – значимость коэффициента B, Exp(B) – относительный риск.

Таблица 2. Соответствие данных рентгенологического исследования кодам в модели

| Характеристика R-изменений | 0 стадия | 0-I стадия | I стадия | I-II стадия | II стадия | II-III стадия | III стадия |
|----------------------------|----------|------------|----------|-------------|-----------|---------------|------------|
| Коды модели                | 0        | 0,5        | 1        | 1,5         | 2         | 2,5           | 3          |

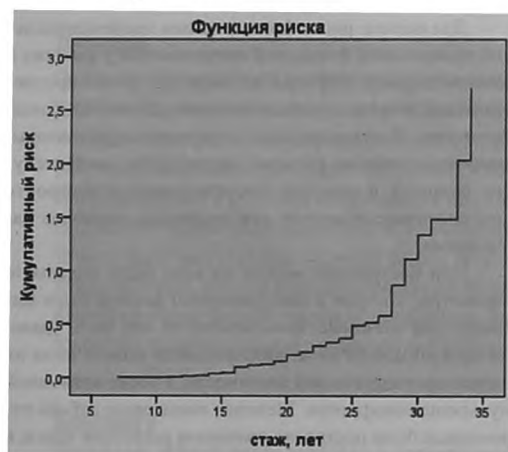


Рис. 1. Динамика кумулятивного риска в зависимости от стажа

На рисунке 1 представлен график кумулятивного риска развития флюороза в зависимости от стажа.

Пример работы с моделью. Результаты обследования двух пациентов и определения у них риска развития флюороза следующие. Пациент С. имеет диагноз флюороз: снижение гемоглобина – 0, СД 2 типа – 1, атрофический гастрит – 1; экспозиция к гидрофториду – 0; по данным рентгенологического исследования – стадия костного флюороза – I-II; у пациента не регистрируется АГ 2 степени. У пациента Т. не имеющего диагноз флюороз: снижение гемоглобина – 0, СД 2 типа – 0, атрофический гастрит – 0; экспозиция к гидрофториду – 0; по данным рентгенологического исследования стадия костного флюороза I-II; у пациента не регистрируется АГ 2 степени.

Пациенты различаются по 2 признакам – наличия СД 2 типа и гастрита и сравнимы по прочим признакам. Согласно Таблице 1 для двух пациентов, одинаковых по всем признакам, кроме двух, более высокий риск разви-

тия профессионального флюороза имеет рабочий с наличием СД 2 типа и атрофического гастрита: в соответствии с уравнением модели риск развития флюороза у пациента С выше, чем у пациента Т в 5,004 раз:

$$\text{Exp(Всд)} 1 * \text{Exp(Вгастр)} 1 = 1,988 * 2,517 = 5,004.$$

Отметим, что полученные моделью результаты в точности соответствуют наблюдаемым данным: пациент С имел диагноз флюороз, а пациент Т – нет.

На следующем этапе для оценки риска формирования хронической фтористой интоксикации у обследуемых рабочих в течение 15-летнего стажа была построена прогностическая модель с использованием регрессии Кокса и предикторов, значимо влияющих на исход заболевания, определенных методами однофакторного анализа и приведенных выше, см. табл 3.

Пример работы с моделью. Результаты обследования двух пациентов и определения у них риска развития флюороза следующие. Пациент С. не имеет диагноза флюороз, возраст 54 года, стаж работы в неблагоприятных условиях производства составляет 15 лет, ИМТ = 20,98. Пациент Ф. имеет диагноз флюороз, возраст 53 года, стаж работы в неблагоприятных условиях также составляет 15 лет, ИМТ = 38,74. Согласно Таблице 2 для двух пациентов, одинаковых по стажу и практически с одинаковым возрастом, более высокий риск развития профессионального флюороза имеет рабочий с большим ИМТ: именно, в соответствии с уравнением модели риск развития флюороза у пациента Ф выше, чем у пациента С в 7,187 раз:

$$\begin{aligned} & \text{Exp(Ввозр)} 53 * \text{Exp(Вимт)} 38,7 / \text{Exp(Ввозр)} 54 * \text{Exp(Вимт)} 20,9 = \\ & \text{Exp}(0,092) 53 * \text{Exp}(0,116) 38,7 / \text{Exp}(0,092) 53 * \text{Exp}(0,116) 38,7 = \\ & \text{Exp(Ввозр)} (53-54) * \text{Exp(Вимт)} (38,7-20,9) = \\ & \text{Exp}(0,092) (53-54) * \text{Exp}(0,116) (38,7-20,9) = 0,912 * 7,884 = 7,187; \end{aligned}$$

где \* – знак умножения;

Отметим, что полученные моделью результаты в точности соответствуют наблюдаемым данным: пациен-

Таблица 3. Прогнозирование исхода развития хронической фтористой интоксикации за период 15-летнего стажа: коэффициенты Кокс-регрессии

| Предикторы              | B     | SE    | Sig   | Exp(B) |
|-------------------------|-------|-------|-------|--------|
| Возраст рабочего        | 0,092 | 0,039 | 0,019 | 1,097  |
| Индекс массы тела (ИМТ) | 0,116 | 0,040 | 0,003 | 1,123  |

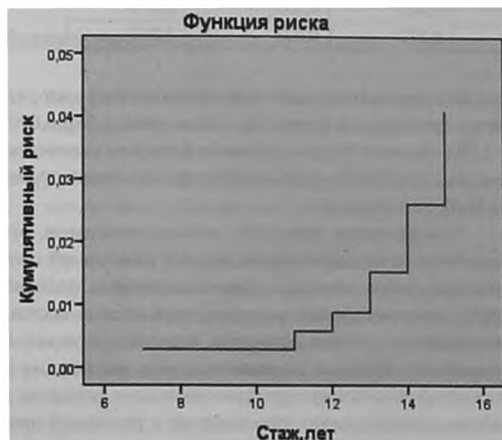


Рис 2. Динамика кумулятивного риска развития флюороза на протяжении 15-летнего периода стажа

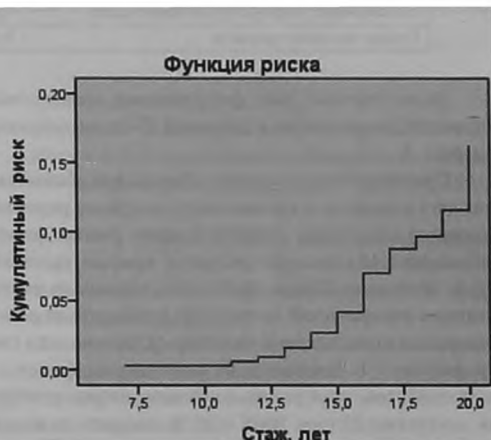


Рис 3. Кумулятивный риск развития флюороза у рабочих с 20-летним стажем

Таблица 4. Прогнозирование исхода развития хронической фтористой интоксикации за период 20-летнего стажа: коэффициенты Кокс-регрессии

| Предикторы                       | B     | SE    | Sig   | Exp(B) |
|----------------------------------|-------|-------|-------|--------|
| Возраст пациента                 | 0,066 | 0,023 | 0,003 | 1,068  |
| ИМТ                              | 0,082 | 0,031 | 0,008 | 1,085  |
| Наличие гастрита                 | 0,858 | 0,362 | 0,018 | 2,357  |
| Экспозиция гидрофторида выше ПДК | 1,206 | 0,453 | 0,008 | 3,341  |

ту Ф был установлен диагноз профессиональный флюороз, а пациенту С – нет.

Значение коэффициента при предикторе ИМТ, равно 0,116 и соответствующий ему относительный риск развития хронической фтористой интоксикации  $\text{Exp}(0,116) = 1,123$  означает, что риск развития флюороза увеличивается на  $1,123 \cdot 100\% - 100\% = 12,3\%$  при увеличении уровня ИМТ на 1 единицу.

На Рисунке 2 приводится динамика функции риска развития флюороза на протяжении 15-летнего периода «вредного» стажа.

Далее изучался риск формирования хронической фтористой интоксикации у рабочих с 20-летним стажем, см. табл. 4.

Пример работы с моделью. Результаты обследования двух пациентов и определения у них наличия или отсутствия диагноза флюороз следующие. Пациент К: имеет диагноз флюороз, возраст 49 лет, стаж работы во вредных условиях труда составляет 16 лет, ИМТ = 35,01, пациент имеет диагноз атрофический гастрит – 1; экспозиция к гидрофториду – 1. Пациент А: не имеет диагноз флюороз, возраст 49 лет, стаж ра-

боты в неблагоприятных условиях составляет 17 лет, ИМТ = 33,25. пациент не имеет диагноза атрофический гастрит – 0; экспозиция к гидрофториду – 1. Согласно Таблице 3 из двух пациентов, одинаковых по стажу (до 20 лет) и возрасту, более высокий риск развития профессионального флюороза имеет рабочий с большим ИМТ и наличием атрофического гастрита. В соответствии с уравнением модели риск развития флюороза у пациента К выше, чем у пациента А в 2,719 раз:

$$\frac{\text{Exp}(\text{Вимт})35 \cdot \text{Exp}(\text{Вгастр})1}{\text{Exp}(\text{Вимт})33,25} = \frac{\text{Exp}(\text{Вимт})(35-33,25) \cdot \text{Exp}(\text{Вгастр})= 1,0851,75 \cdot 2,357= 2,719}$$

Отметим, что полученные моделью результаты в точности соответствуют наблюдаемым данным: пациент К имел флюороз, а пациент А – нет.

Значение коэффициента при предикторе ИМТ, равно 0,082 и соответствующий ему относительный риск развития хронической фтористой интоксикации  $\text{Exp}(0,082) = 1,085$  означает, что риск развития флюороза увеличивается на  $1,085 \cdot 100\% - 100\% = 8,5\%$  при увеличении уровня ИМТ на 1 единицу.

**Таблица 5. Прогнозирование исхода развития хронической фтористой интоксикации за период 25-летнего стажа: коэффициенты Кокс-регрессии**

| Предикторы                       | B     | SE    | Sig   | Exp(B) |
|----------------------------------|-------|-------|-------|--------|
| Возраст пациента                 | 0,048 | 0,018 | 0,007 | 1,050  |
| ИМТ                              | 0,090 | 0,026 | 0,001 | 1,094  |
| Наличие гастрита                 | 0,852 | 0,285 | 0,003 | 2,344  |
| Экспозиция гидрофторида выше ПДК | 0,866 | 0,412 | 0,035 | 2,378  |
| Гипергликемия натощак            | 0,624 | 0,272 | 0,022 | 1,867  |

Далее изучался риск формирования хронической фтористой интоксикации у рабочих с 25-летним стажем, см. табл. 5.

Пример работы с моделью. Результаты обследования двух пациентов и определения у них риска развития флюороза следующие. Пациент Г: имеет диагноз флюороз; возраст 43 года, стаж работы во вредных условиях труда составляет 22 года, ИМТ = 31,1, пациент не имеет диагноза атрофический гастрит – 0; у пациента не регистрируется гипергликемия натощак – 0; экспозиция к гидрофториду – 1. Пациент К: не имеет диагноз флюороз; возраст 43 года, стаж работы в неблагоприятных условиях составляет 22 года, ИМТ = 26,53, пациент не имеет диагноза атрофический гастрит – 0; у пациента наблюдалась гипергликемия натощак – 1; экспозиция к гидрофториду – 1. Согласно Таблице 4 из двух пациентов, одинаковых по стажу (22 года) и возрасту (43 года), более высокий риск развития профессионального флюороза имеет рабочий с большим ИМТ, хотя у рабочего с меньшим ИМТ регистрировалась гипергликемия натощак. В соответствии с уравнением модели риск развития флюороза у пациента Г выше, чем у пациента К в 2,815 раз:

$$\text{Exp(Вимт)}31,1 / \text{Exp(Вимт)}26,53 * \text{Exp(Вгипергл)}1 = 1,094(31,1-26,53) * 1,867 = 2,815.$$

Отметим, что полученные моделью результаты в точности соответствуют наблюдаемым данным: пациент Г имел флюороз, а пациент К – нет.

Значение коэффициента при предикторе ИМТ, рав-

но 0,09 и соответствующий ему относительный риск развития хронической фтористой интоксикации  $\text{Exp}(0,090) = 1,094$  означает, что риск развития флюороза увеличивается на  $1,094 * 100\% - 100\% = 9,4\%$  при увеличении уровня ИМТ на 1 единицу.

Использование принципа системного подхода, основанного на многофакторном анализе показателей профессионального анамнеза, производственных условий труда, функциональных маркеров, отражающих состояние различных систем организма, позволяет в реальной клинической практике усовершенствовать диагностику и прогнозировать течение профессионального флюороза у рабочих алюминиевого производства с различной продолжительностью вредного стажа.

## Выводы

1. Определены значимые ( $p < 0,05$ ) предикторы развития флюороза:

– на протяжении 15-летнего периода стажа в неблагоприятных условиях труда: возраст рабочего и индекс массы тела;

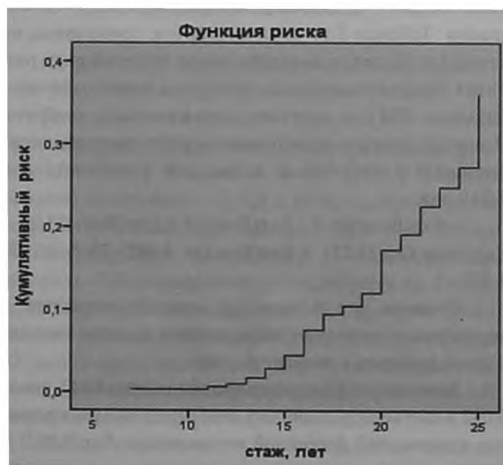
– на протяжении 20-летнего периода работы во вредных условиях производства: возраст рабочего и индекс массы тела; наличие атрофического гастрита; максимально разовая концентрация гидрофторида в воздухе рабочей зоны, превышающая ПДК;

– на протяжении 25-летнего периода стажа в неблагоприятных условиях труда: возраст рабочего и индекс массы тела; наличие атрофического гастрита; максимально разовая концентрация гидрофторида в воздухе рабочей зоны, превышающая ПДК, а также гипергликемия натощак;

2. Результаты проведенного анализа показывают, что в течение различных стажевых периодов работы во вредных условиях труда существует необходимость коррекции комплекса факторов, значимо ассоциированных с развитием профессионального флюороза на данном временном интервале. ■

*Работа Солодушкина С.И. выполнена при финансовой поддержке постановления № 211 Правительства Российской Федерации, контракт № 02.А03.21.0006. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Будкарь Л.Н., Гурвич В.Б., Обухова Т.Ю., Солодушкин С.И., Шмонина О.Г., Карпова Е.А., Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский меди-*



**Рис 4. Кумулятивный риск развития флюороза у рабочих с 25-летним стажем**

цинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.Ельцина», Екатеринбург, Россия. Для корреспонденции: Обухова Татьяна Юрьевна, Obukhova Tatiana Iur'evna, кандидат медицинских наук, старший на-

учный сотрудник НПО «Клиника терапии и диагностики профзаболеваний» Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30, тел. (343) 353-14-70, e-mail: obukhova@umrc.ru

## Литература:

1. Марчук Г.И. Математическое моделирование в медицине. Медицина и высокие технологии. 2012; 2: 3-6.
2. Бабанов С.А. Профессиональные заболевания органов дыхания: Монография. Самара: ООО «Офорт»; 2018: 200.
3. Гурвич В.Б., Никонов Б.И., Малых О.Л., Кочнева Н.И. и др. Использование регрессионных моделей в системе поддержки принятия решений по управлению рискам для здоровья населения в результате воздействия социально-экономических факторов. Уральский медицинский журнал. 2008; 8: 26-33.
4. Крига А.С., Ерофеев Ю.В. Социально-гигиеническая оценка показателей, определяющих эффективность реализации программ профилактической направленности на региональном и муниципальном уровнях. Здоровье населения и среда обитания. 2012; 1: 30-33.
5. Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кирьянов Д.А., Устинова О.Ю. Методические подходы к оценке и прогнозированию индивидуального риска здоровью при воздействии комплекса разнородных факторов для задач персонализированной профилактики. Гигиена и санитария. 2018; 97(1): 34-43.
6. Щербаков С.В., Фарберов Д.С. К анализу вероятности развития хронической интоксикации (на примере флюороза). Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1978; 2: 18-21.
7. Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И., Ползик Е.В. Пневмококкозы: патогенез и биологическая профилактика. Екатеринбург: УрО РАН, 1995: 325.
8. Бююль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. ООО «ДиаСофтЮП». 2002.
9. Бююль А., Цёфель П.: Методы SPSS для исследования рынка и мнений. Мюнхен, 2000.
10. Cox D.R., Oakes D. Analysis of Survival Data. New York: Chapman & Hall, 1984.
11. Обухова Т.Ю., Будкарь Л.Н., Шмюнина О.Г., Овчинникова Е.Е., Таланкина А.А., Кудрина К.С. Влияние кардиоваскулярной и метаболической патологии на сроки развития профессиональной хронической фтористой интоксикации у работников алюминиевого производства. Уральский медицинский журнал. 2018; 10: 66-71.
12. Будкарь Л.Н., Гурвич В.Б., Обухова Т.Ю., Солодушкин С.И., Федорук А.А., Шмюнина О.Г., Ковин Е.А., Кудрина К.С. Прогнозирование развития профессиональной хронической фтористой интоксикации методами однофакторного анализа. Медицина труда и промышленная экология. 2019; 59 (2): 80-85.