

УДК 578.424

Потенциальная связь отложенного воздействия катастрофических техногенных выбросов токсичных газов и клинического течения COVID-19

Дж. Суччи¹, В. Педрич², А. П. Богачук³, А. Г. Тормасов¹, А. А. Белогулов^{3,4}, А. Спаллоне^{3,5*}¹Университет Иннополис, Иннополис, 420500 Россия²Университет Альберты, Эдмонтон (AB), T6G 2R3 Канада³Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, 117997 Россия⁴Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, 127473 Россия⁵Неврологический центр Лациума Институт неврологических наук, Рим, 00178 Италия

*E-mail: aldospallone@hotmail.com

Поступила в редакцию 16.06.2022

Принята к печати 29.11.2022

DOI: 10.32607/actanaturae.11754

РЕФЕРАТ Пандемия, вызванная коронавирусом D-19 (COronaVIrus Disease 2019, COVID-19), серьезно затронула почти все страны мира: на текущий момент зарегистрировано 6.3 млн летальных исходов этого заболевания, 167 и 380 тысяч из которых приходится на Италию и Российскую Федерацию соответственно. В первую волну распространения инфекции аномально высокий уровень смертности зарегистрирован в Италии. Детальный анализ эпидемиологических данных свидетельствует, что смертность была более высокой в северных регионах, в частности в Ломбардии, в то время как в южных регионах клиническое течение COVID-19 у пациентов было более благоприятным. Подобный необъяснимо высокий уровень смертности в условиях столь грамотно организованной системы здравоохранения, как в Ломбардии, признанной одной из лучших в Италии, безусловно, требует убедительного объяснения. В 1976 году в небольшом городе Севезо, расположенном в Ломбардии, в результате крупной техногенной аварии произошел выброс диоксина. Промышленная катастрофа оказала существенное негативное воздействие на жителей близлежащих районов, более того, в последующие годы наблюдался рост онкологических заболеваний среди пострадавшего населения. В настоящей работе мы выдвигаем и последовательно доказываем гипотезу о роли выброса диоксина в качестве значимого негативного кофактора осложненного клинического течения COVID-19 у жителей Ломбардии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА SARS-CoV-2, COVID-19, Италия, Севезо, диоксин.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019); PM-10 – микроскопические взвешенные частицы; ISTAT – Итальянский институт статистики; ISPRA – Высший институт защиты окружающей среды /Итальянский высший институт защиты и экологических исследований.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия, вызванная коронавирусом D-19 (COronaVIrus Disease 2019, COVID-19), серьезно затронула почти все страны мира, распространившись из Китая на запад в Европу, затем в США, а позднее и в Южную Америку, Африку и Российскую Федерацию. На текущий момент во всем мире зарегистрировано 6.3 млн летальных исходов COVID-19, 380 тысяч из которых приходится на Российскую Федерацию. Последствия пандемии в первую волну распространения инфекции были особенно

значительными в ряде европейских стран, таких, как Испания, Франция, Бельгия, Великобритания и Италия, в то время как другие страны, такие, как Португалия, Германия, Скандинавские государства и Восточная Европа в целом, пострадали менее значительно по сравнению с упомянутыми странами. В частности, высокий уровень смертности зарегистрирован в Италии, где он значительно превысил уровень в остальном мире.

При детальном анализе эпидемиологических данных можно заметить, что этот повышенный

показатель в основном обусловлен более высокой смертностью в северных регионах, в частности в Ломбардии, в то время как в южных регионах клиническое течение COVID-19 было более благоприятным, как и предсказывала наша группа за несколько недель до вспышки болезни [1]. Эти данные особенно поражают, если сравнить общий уровень смертности с показателем за предыдущие 5 лет. Подобный необъяснимо высокий уровень смертности в условиях столь грамотно организованной системы здравоохранения, как в Ломбардии, признанной одной из лучших, если не самой лучшей в стране [2], безусловно, требует убедительного объяснения. Существует предположение о потенциальной негативной роли загрязнения воздуха микроскопическими взвешенными частицами (PM-10), наблюдаемого в Ломбардии [3] и некоторых соседних регионах, также серьезно затронутых пандемией COVID-19. Однако если предположить, что эта гипотеза верна, то трудно объяснить, почему сильно загрязненная Калифорния, подверженная воздействию PM-10, оказалась определенно менее уязвимой по сравнению с другими штатами, прежде всего с Нью-Йорком, концентрация PM-10 в котором ниже.

В 1976 году небольшой город Севезо, расположенный относительно недалеко от Брешии, Бергамо и Милана, стал печально известным из-за выброса диоксина вследствие крупной техногенной аварии. Непосредственное негативное воздействие промышленной катастрофы на жителей близлежащих районов было существенным, более того, в последующие годы наблюдался рост числа онкологических заболеваний у пострадавшего населения [4]. В настоящей работе мы выдвигаем гипотезу о роли выброса диоксина как негативного кофактора осложненного клинического течения COVID-19 у жителей Ломбардии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Нами сопоставлено расстояние от эпицентра выброса диоксина в Севезо с уровнем смертности в потенциально пострадавших провинциях. Сравнили уровень смертности от COVID-19 (число умерших (%) от общего числа инфицированных пациентов) в Ломбардии с данными из другого региона – города Бхопал (Индия), где в 1980 году произошел масштабный выброс токсичного газа метилизоцианата с местного завода Union Carbide, который считается крупнейшей по числу жертв техногенной катастрофой [5, 6].

Нами собраны данные о местных погодных условиях и розе ветров во время техногенных катастроф, а также рассчитано расстояние между

местами утечек и районами, наиболее пострадавшими от COVID-19. Мы также проанализировали загрязнение воздуха в трех точках в терминах концентрации PM-10. Две рассматриваемые техногенные катастрофы были вызваны разными газами: 2,3,7,8-тетрахлородибензодиоксином в Севезо [7] и метилизоцианатом в Бхопале [8–10]. Тем не менее, оба эти газа, как известно, обладают мутагенными и канцерогенными свойствами [7, 11–15].

В двух описанных сценариях анализ местных условий позволил нам в той или иной степени реконструировать возможное распространение выбросов токсичных газов под воздействием ветра. В случае Севезо хорошие погодные условия в Ломбардии в сочетании с высоким давлением в Альпах (*рис. 1А*) способствовали тому, что воздушный поток Мистраль выносил токсичный газ на юго-восток, т.е. в направлении Бергамо, Брешии и далее на юг до западных провинций Венето и Эмилии-Романьи. Некоторые другие розы Мистралья также могли способствовать распространению газа в направлении восточного Пьемонта и северной части Лигурии (*рис. 1Б*). В регионе Бхопал в декабре, когда произошла авария, муссоны обычно дуют с севера на юго-запад (*рис. 2А*), поэтому выброс метилизоцианата скорее распространился из региона Бхопал штата Мадхья-Прадеш в соседний штат Махараштра (*рис. 2Б*). В случае Италии мы также рассмотрели возможное влияние фактора приезжих из Китая, а также течение инфекции в зависимости от плотности местного населения.

ИСТОЧНИКИ ДАННЫХ

В работе использованы материалы, представленные в общедоступных базах данных. В *табл. 1* показано распределение смертности в 2020 году по сравнению с предыдущими годами, согласно данным Итальянского института статистики (ISTAT). Увеличение особенно значимо в северных областях Италии, в частности в Ломбардии [1]. Сравнительный график представлен на *рис. 3*.

Данные о передвижении жителей Китая в Италию получены также из ISTAT. Данные о росте заболеваемости COVID-19 (<https://github.com/rcm-dpc/COVID-19>) взяты из официального репозитория GitHub правительства Италии [16] и представлены на *рис. 4*.

Данные о добавленной смертности от COVID-19 в Индии взяты из общедоступных источников (*табл. 2*). Данные по распределению концентрации PM-10 в Италии взяты из репозитория ISPRA (Высший институт защиты окружающей среды / Итальянский высший институт защиты и экологических исследований) [17]. На *рис. 5* показана

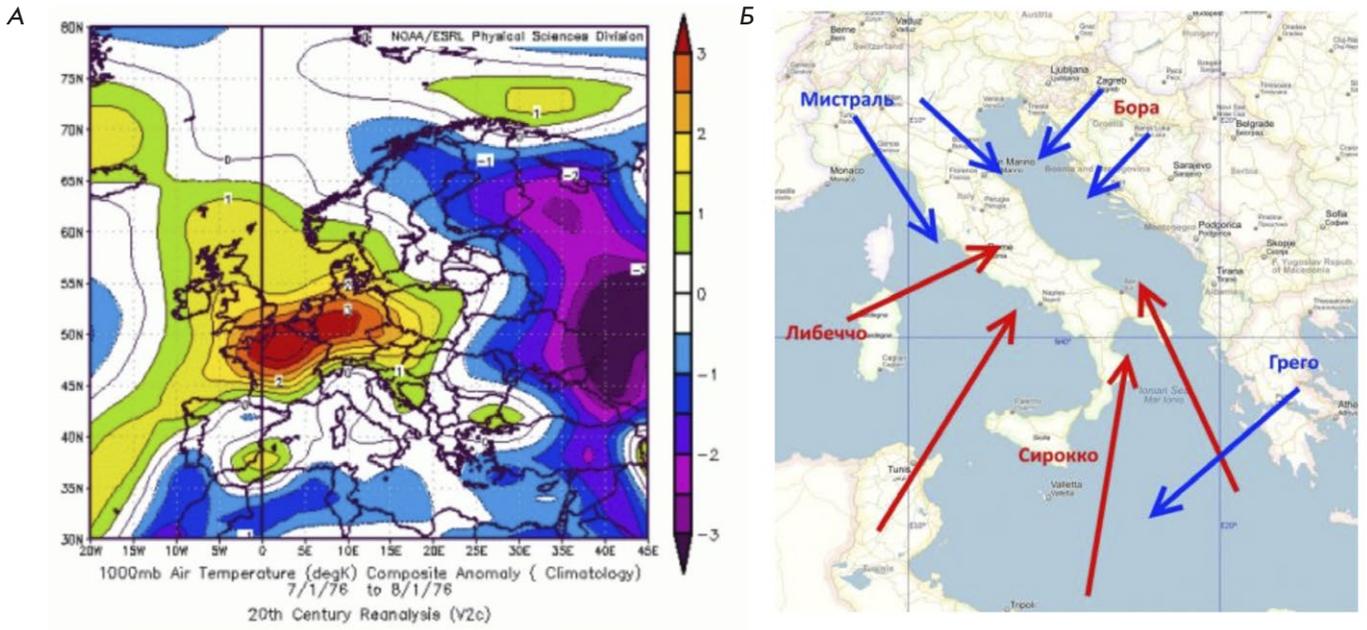


Рис. 1. Типичные погодные условия в Северной Италии в районе Альп (А) и типичная структура ветров в Италии (Б) (по материалам <http://sailroad.ru/article/lociya-srednej-dalmacii-chast-2>)

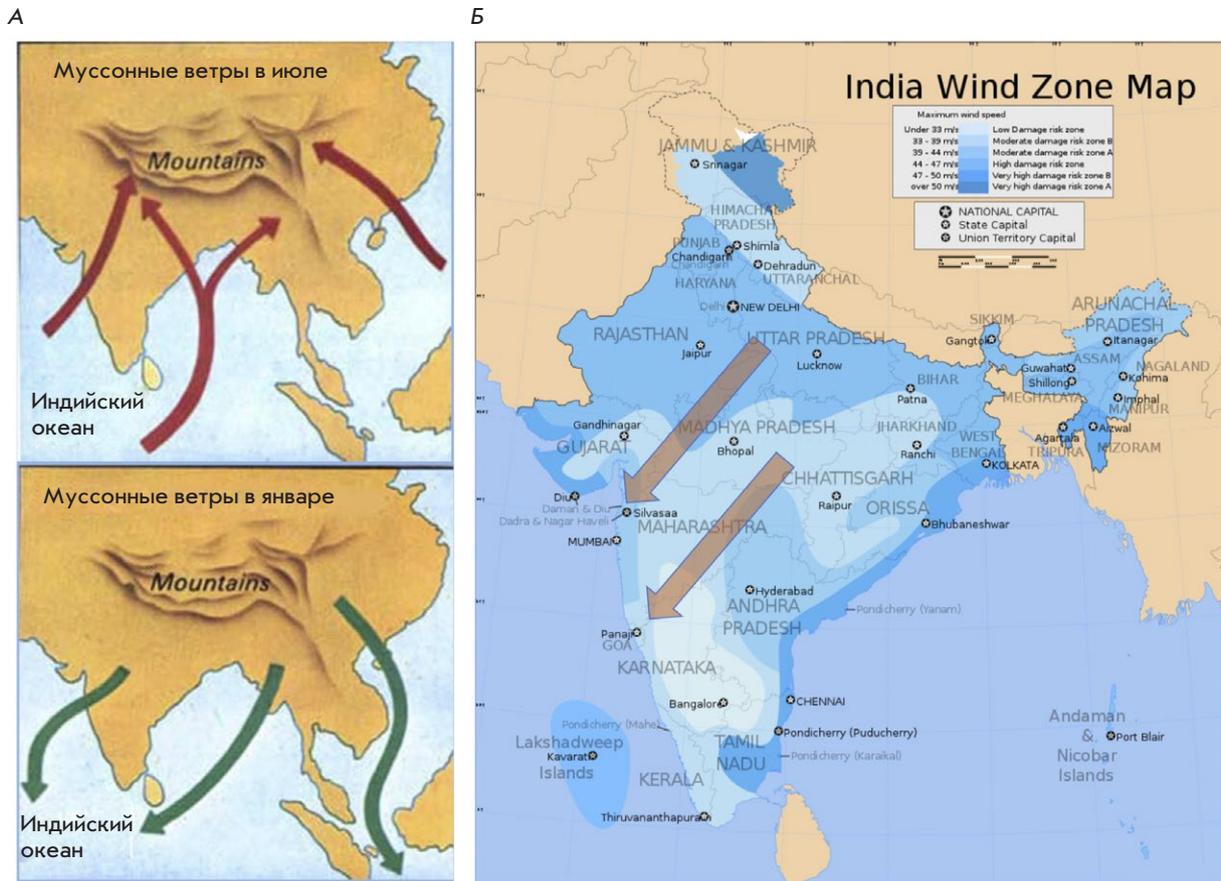


Рис. 2. Типичная структура розы ветров в Индии (А) по материалам <https://cloud.prezentacii.org/19/04/142027/images/screen7.jpg> Роза ветров вокруг Бхопала (Б) (по материалам https://commons.wikimedia.org/wiki/File:India_wind_zone_map_en.svg)

Таблица 1. Изменение смертности (%) за рассматриваемый период (15 февраля–15 апреля) по сравнению с аналогичным периодом 2019 года

| Провинция | Коэффициент вариации, % | Провинция | Коэффициент вариации, % | Провинция | Коэффициент вариации, % |
|-----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
| Agrigento | -22.22 | Livorno | 20.29 | Pordenone | 33.33 |
| Cagliari | -16.67 | Forli-Cesena | 21.33 | Milano | 33.80 |
| Matera | -7.69 | Grosseto | 21.54 | Novara | 34.73 |
| Crotone | -6.45 | Lucca | 21.62 | Rimini | 34.85 |
| Catania | -5.56 | Rovigo | 22.77 | Chieti | 36.36 |
| Roma | 3.94 | Oristano | 23.58 | Gorizia | 36.84 |
| Perugia | 5.15 | Varese | 24.33 | Vercelli | 37.61 |
| Arezzo | 6.60 | Frosinone | 24.49 | Avellino | 38.20 |
| Lecce | 6.72 | Genova | 24.65 | Monza e Brianza | 38.86 |
| Vibo Valentia | 7.14 | Pistoia | 24.79 | Siracusa | 39.34 |
| Ravenna | 7.30 | Caltanissetta | 25.00 | Sud Sardegna | 39.58 |
| Foggia | 9.16 | Ascoli Piceno | 25.53 | Alessandria | 39.64 |
| Taranto | 9.46 | Savona | 25.61 | Latina | 40.00 |
| Messina | 10.81 | Asti | 26.46 | Isernia | 40.00 |
| Sassari | 10.93 | La Spezia | 26.55 | Campobasso | 40.82 |
| Catanzaro | 11.11 | Como | 26.59 | Benevento | 41.67 |
| Teramo | 11.11 | Torino | 26.88 | Trento | 42.72 |
| Potenza | 11.49 | Pescara | 26.88 | Reggio nell'Emilia | 43.48 |
| Ferrara | 12.28 | Modena | 27.51 | Mantova | 43.77 |
| Salerno | 12.98 | Firenze | 27.66 | Enna | 44.78 |
| Barletta-Andria-Trani | 13.27 | L'Aquila | 28.00 | Biella | 45.48 |
| Palermo | 14.04 | Padova | 28.03 | Aosta | 47.65 |
| Pisa | 14.12 | Cosenza | 28.05 | Pesaro e Urbino | 49.56 |
| Siena | 14.17 | Reggio di Calabria | 28.26 | Lecco | 50.17 |
| Fermo | 15.00 | Viterbo | 28.38 | Pavia | 50.51 |
| Belluno | 15.65 | Ancona | 28.68 | Ragusa | 51.85 |
| Venezia | 17.41 | Massa Carrara | 28.84 | Parma | 56.97 |
| Napoli | 17.57 | Vicenza | 28.92 | Caserta | 59.26 |
| Brindisi | 17.90 | Verbano-Cusio-Ossola | 28.99 | Brescia | 64.25 |
| Trapani | 18.95 | Udine | 29.41 | Piacenza | 68.57 |
| Bologna | 19.02 | Cuneo | 30.02 | Lodi | 70.13 |
| Macerata | 19.32 | Imperia | 31.17 | Cremona | 71.93 |
| Verona | 19.47 | Nuoro | 31.73 | Bergamo | 78.77 |
| Terni | 20.00 | Treviso | 31.88 | | |
| Bari | 20.15 | Sondrio | 32.34 | | |

Примечание. Отсутствуют данные по провинции Больцано.

концентрация PM-10 в Европе. Хорошо видно, насколько превышена концентрация PM-10 в районе Паданской равнины [18].

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для статистической обработки данных мы использовали метод непараметрической ранговой корреляции Спирмена [19]. Этот метод не содержит каких-либо изначальных гипотез относительно исходных данных, кроме ранжирования по порядку, что всегда выполнялось в проведенных расчетах. В каче-

стве порога значимости мы приняли стандартный α -уровень 0.05. В случае нескольких гипотез применяли поправку Бонферрони [20]. В случае многофакторного анализа использовали тест ANOVA [21], также учитывающий α -уровень.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Китайская иммиграция

Присутствие в популяции Италии приезжих из Китая (<https://www.tuttitalia.it/statistiche/>

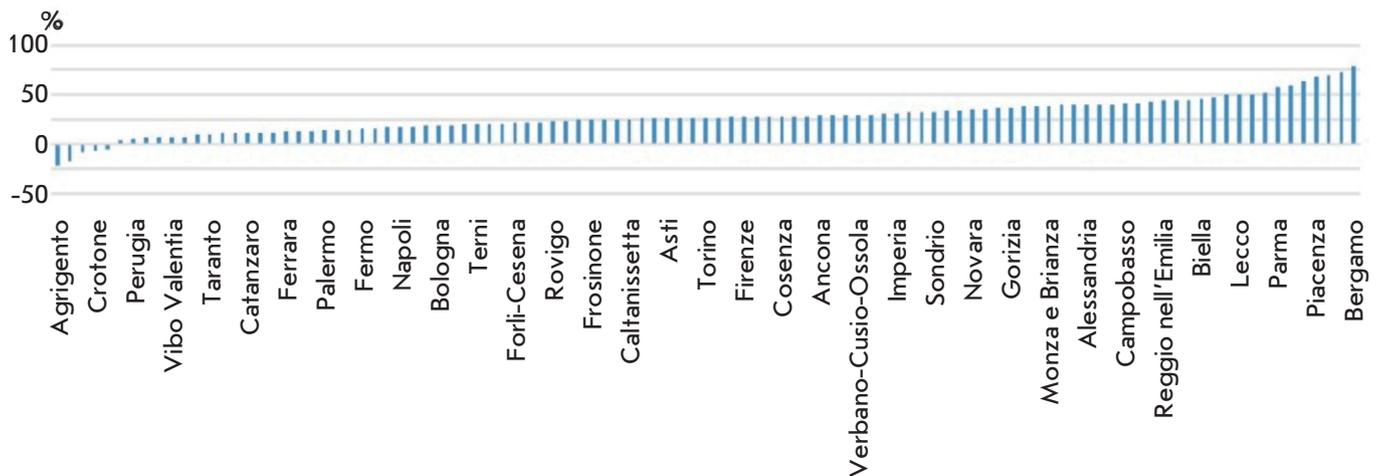


Рис. 3. Процент изменения смертности в провинциях Италии за рассматриваемый период (15 февраля–15 апреля). Приведены крайние значения из табл. 1

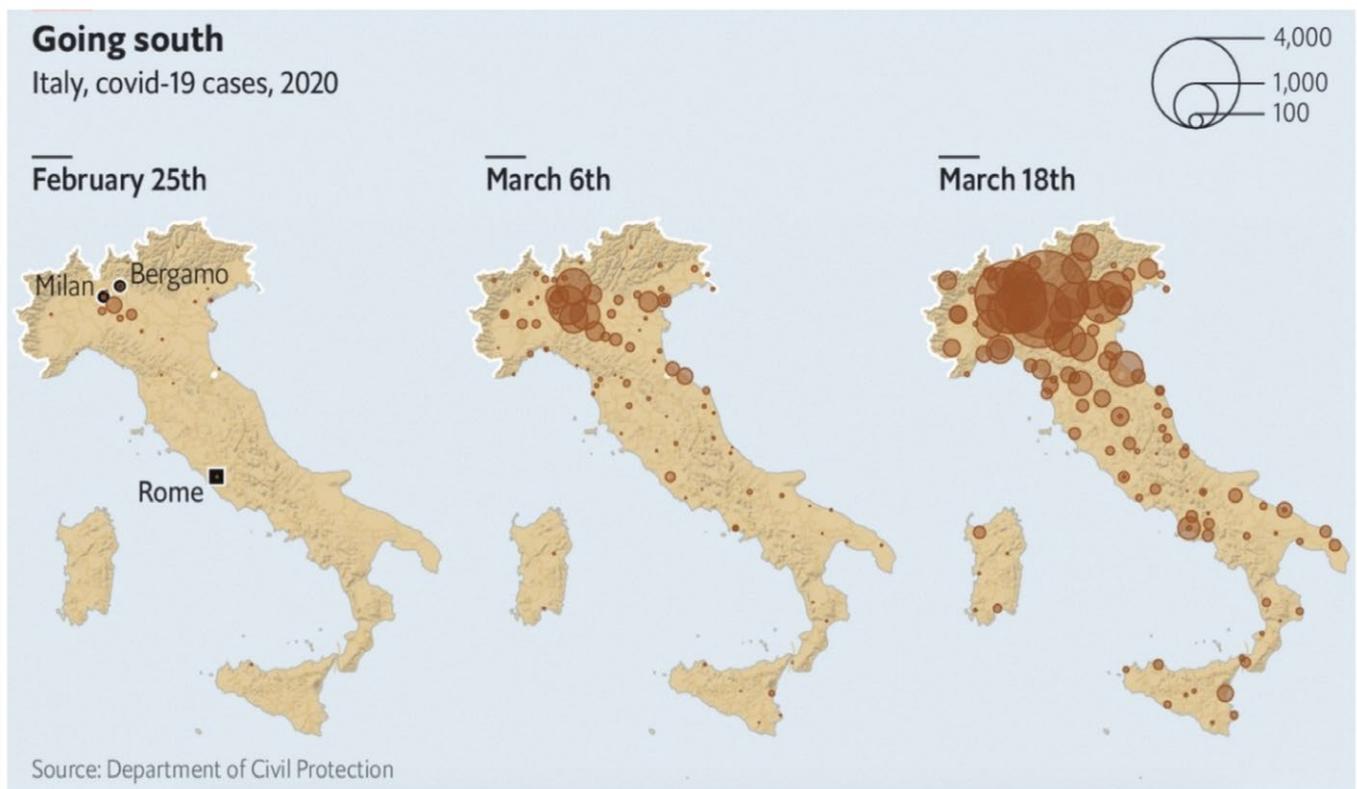


Рис. 4. Карта распространения COVID-19 в Италии по материалам <https://www.economist.com/europe/2020/03/19/italy-is-overtaking-china-as-the-country-worst-hit-by-covid-19>

cittadini-stranieri/repubblica-popolare-cinese/) не является фактором, усиливающим распространение COVID-19 [22]. В 2019 году число китайцев в Милане и Риме составляло 40438 (1.25% от общей численности населения) и 22815 (0.52%) соответственно, тогда как в провинциях с наибольшим процентом добавочной смертности их было значи-

тельно меньше: 4.488 (0.40%) в Бергамо, 1362 (0.35%) в Кремонне и 757 (0.33%) в Лоди.

Плотность населения

Согласно результатам анализа, социальная близость не влияла на распространение инфекции и уровень смертности в Италии. Мы не обнаружили какой-ли-

Таблица 2. Данные о смертности от COVID-19 в Индии по материалам <https://www.mohfw.gov.in/>

| № | Штат | Общее число случаев | Вылечен/выписан/мигрировал | Смертельные случаи |
|------------------------------------|-----------------------------|---------------------|----------------------------|--------------------|
| 1 | Andaman and Nicobar Islands | 33 | 33 | 0 |
| 2 | Andhra Pradesh | 2407 | 1456 | 50 |
| 3 | Arunachal Pradesh | 1 | 1 | 0 |
| 4 | Assam | 101 | 41 | 2 |
| 5 | Bihar | 1262 | 475 | 8 |
| 6 | Chandigarh | 191 | 51 | 3 |
| 7 | Chhattisgarh | 86 | 59 | 0 |
| 8 | Dadar Nagar Haveli | 1 | 0 | 0 |
| 9 | Delhi | 10054 | 4485 | 160 |
| 10 | Goa | 29 | 7 | 0 |
| 11 | Gujarat | 11379 | 4499 | 659 |
| 12 | Haryana | 910 | 562 | 14 |
| 13 | Himachal Pradesh | 80 | 44 | 3 |
| 14 | Jammu and Kashmir | 1183 | 575 | 13 |
| 15 | Jharkhand | 223 | 113 | 3 |
| 16 | Karnataka | 1147 | 509 | 37 |
| 17 | Kerala | 601 | 497 | 4 |
| 18 | Ladakh | 43 | 24 | 0 |
| 19 | Madhya Pradesh | 4977 | 2403 | 248 |
| 20 | Maharashtra | 33053 | 7688 | 1198 |
| 21 | Manipur | 7 | 2 | 0 |
| 22 | Meghalaya | 13 | 11 | 1 |
| 23 | Mizoram | 1 | 1 | 0 |
| 24 | Odisha | 828 | 220 | 4 |
| 25 | Puducherry | 13 | 9 | 1 |
| 26 | Punjab | 1964 | 1366 | 35 |
| 27 | Rajasthan | 5202 | 2992 | 131 |
| 28 | Tamil Nadu | 11224 | 4172 | 78 |
| 29 | Telengana | 1551 | 992 | 34 |
| 30 | Tripura | 167 | 85 | 0 |
| 31 | Uttarakhand | 92 | 52 | 1 |
| 32 | Uttar Pradesh | 4259 | 2441 | 104 |
| 33 | West Bengal | 2677 | 959 | 238 |
| Общее число подтвержденных случаев | | 96169 | 36824 | 3029 |

бо значимой непараметрической корреляции между плотностью населения и увеличением смертности по отношению к среднему показателю за последние 5 лет – значения p составляют 0.083 и 0.071 соответственно. Также отсутствует связь между плотностью населения и скоростью распространения инфекции (0.17).

Влияние уровня PM-10

PM-10, по-видимому, оказывает некоторое влияние на летальность от COVID-19 при учете количества дней с уровнем PM-10 выше порогового значения в Италии, в частности в Ломбардии. Выявлена связь между числом смертей в 2019 году ($0.40, p < 10^{-4}$), средним показателем числа смертей за 5 лет ($0.38, p < 10^{-3}$) и уровнем PM-10. Также существует корреляция между уровнем PM-10 и процентом больных COVID-19 ($0.41, p < 10^{-4}$). Тем не менее, определение совокупного влияния расстояния от Севезо и присутствия PM-10, выполненное с использованием теста ANOVA, показало, что расстояние от Севезо сохраняет свою значимость ($t = -15.57, p < 10^{-8}$) в отличие от фактора PM-10.

Фактор расстояния от Севезо и Бхопала

По нашим расчетам, расстояние от Севезо является определяющим фактором (рис. 3) повышенной летальности COVID-19 в северных областях Италии. Коэффициент корреляции между увеличением смертности (по сравнению с 2019 годом) и расстоянием от Севезо равен $-0.82 (p < 10^{-24})$, в то же время по отношению к среднему показателю за последние 5 лет коэффициент составил $-0.83 (p < 10^{-25})$ (табл. 3). Корреляция между уровнем инфицированности населения (%) и расстоянием от Севезо была еще выше ($-0.88, p < 10^{-32}$). Таким образом, чем ближе к Севезо находились анализируемые области, тем выше был уровень инфицированности населения и смертности, связанной с COVID-19. Аналогичным образом нами выявлена корреляция между расстоянием от Бхопала и количеством зарегистрированных фактов инфицирования ($-0.36, p < 0.05$) и смертей ($-0.52, p < 10^{-2}$) от COVID-19 (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможность того, что произошедшие более 40 лет назад техногенные выбросы токсичных газов сыграли определенную роль в увеличении частоты осложненного клинического течения текущей пандемии COVID-19 в пострадавших районах, является интригующей, но в то же время трудно доказуемой гипотезой. В результате обеих аварий произошел выброс двух разных токсичных газов, но оба

Рис. 5. Загрязнение PM-10 в Европе по материалам https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PM10_in_Europe.png

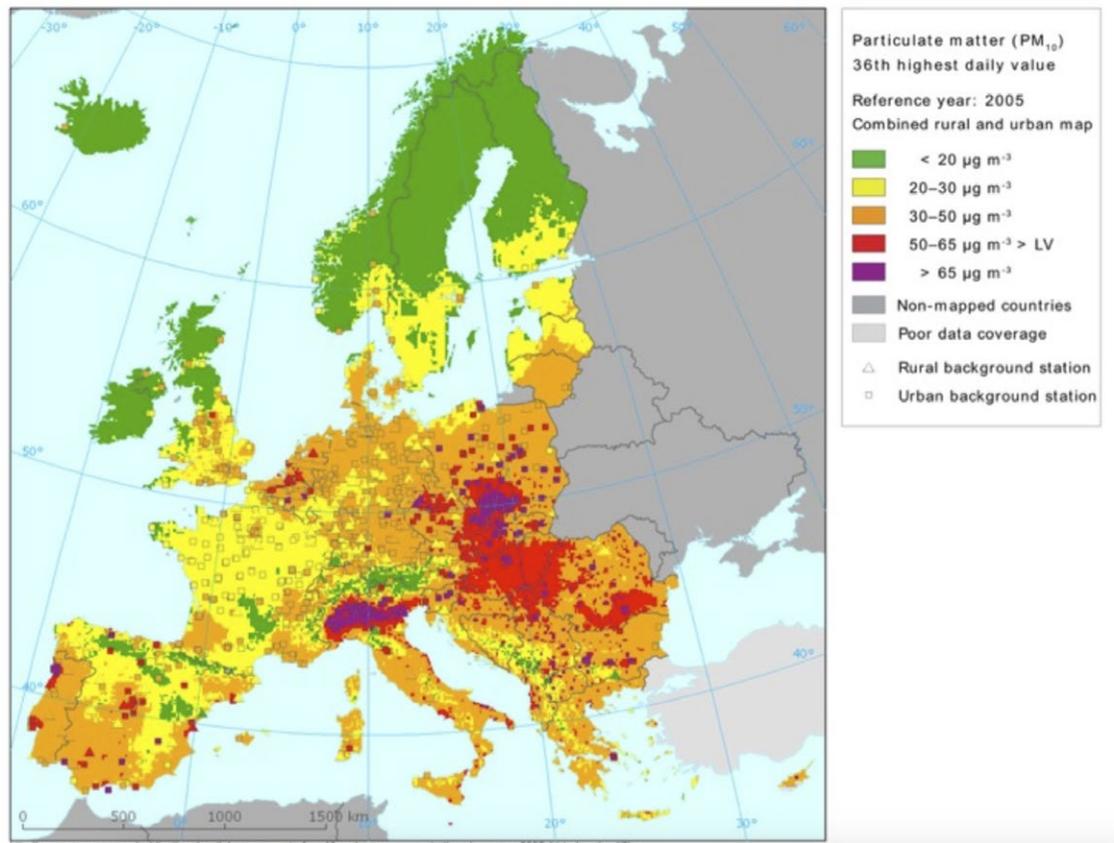


Таблица 3. Выявленные статистически значимые значения факторов, влияющих на уровень заражения и смертности от COVID-19

| Страна | Переменная | Функция, % | Ранговая корреляция Спирмена |
|--------|---|---|--|
| Италия | Расстояние от Севезо | Изменение смертности за 2019 год Вариация смертности в среднем за 5 лет Заражение | -0.82 ($p < 10^{-24}$) -0.83 ($p < 10^{-25}$) -0.88 ($p < 10^{-32}$) |
| | Количество дней, в течение которых уровень PM-10 превышает пороговое значение | Изменение смертности за 2019 год Вариация смертности в среднем за 5 лет Заражение | 0.40 ($p < 10^{-4}$) 0.38 ($p < 10^{-3}$) 0.41 ($p < 10^{-4}$) |
| Индия | Расстояние от Бхопала | Смерть из-за COVID-19 Заражение | -0.52 ($p < 10^{-2}$) -0.36 ($p < 0.05$) |

газа характеризовались высокой канцерогенностью [7, 11–15, 23, 24]. Повышенный уровень смертности от COVID-19 наблюдался во всех регионах, потенциально подвергнутых воздействию газов, распространённых ветрами, преимущественными в момент аварии.

Повышенная смертность в первую волну COVID-19 была особенно заметна в Ломбардии, что спустя 2 года все еще нуждается во внятном объяснении. Предположили, что возможной причиной может быть очень высокая вирулентность виру-

са, поразившего Север Италии [1]. Однако разница в уровне смертности остается необъяснимой, даже если предположить, что более легкое течение заболевания, наблюдаемое в южных регионах Италии, было результатом опыта, полученного при лечении пациентов северных областей, который позволил медперсоналу лучше справиться с болезнью на других территориях, где эпидемия началась с некоторой задержкой.

Возможные пагубные последствия загрязнения воздуха микроскопическими взвешенными

частицами PM-10 рассматривают как негативный фактор, который мог способствовать более агрессивному клиническому течению эпидемии COVID-19 из-за их хронического раздражающего воздействия на дыхательную систему [25]. Однако, как мы отмечали выше, этой гипотезе явно противоречит наблюдение об определенно более легком течении COVID-19 у жителей Калифорнии, чем в Нью-Йорке, хотя концентрация PM-10 в западном штате намного выше [26]. Таким образом, повышенный уровень PM-10 не может быть единственным объяснением явления, наблюдаемого в Ломбардии.

Альтернативные гипотезы связывают повышенную смертность от COVID-19 с присутствием в тех или иных районах приезжих из Китая. По данным ISTAT на 1 января 2019 года число китайцев в Милане было выше, чем в Риме, однако в провинциях с наибольшим повышением смертности не наблюдалось повышенного количества приезжих из Китая. Предполагается также, что социальная близость увеличивает вероятность заражения и, как следствие, уровень смертности. Нами достоверно показано, что плотность населения не влияет на увеличение смертности ни по сравнению с 2019 годом, ни по последним 5 годам в среднем. Кроме того, если мы рассмотрим количество заражений, то и в этом случае отсутствует какая-либо существенная корреляция с плотностью населения.

Наше основное предположение состоит в том, что отложенные последствия техногенной катастрофы в Севезо, возможно, в дополнение к негативным последствиям загрязнения воздуха, оказали синергическое действие в Ломбардии, сделав клиническое течение коронавирусной инфекции особенно агрессивным. Эти факторы воздействовали не только путем снижения резистентности дыхательной системы пациентов в Ломбардии к вирусной атаке, обусловленной загрязнением воздуха и, в частности, усиления агрессивного течения вирус-индуцированной аутоиммунной реакции в альвеолах, но и путем хронического повреждения генома популяции в течение последних 45 лет, что также способствует развитию аутоиммунных процессов. В индийском Бхопале уровень смертности от COVID-19 также был выше, чем в остальной части страны, однако эта разница была не столь драматической, как в Ломбардии. Возможно, это связано с тем, что в районе Бхопала концентрация PM-10 в воздухе не столь значительна, как в Паданской равнине, которая является хорошо известным регионом с неблагоприятной экологической обстановкой.

Наши выводы в явной форме подтверждены расчетами с применением ранговой корреляции Спирмена. На первом этапе мы рассмотрели вза-

имосвязь между точным числом случаев смерти в 2020 году по сравнению с предыдущими годами. Рассчитанный коэффициент корреляции между расстоянием от Севезо и увеличением смертности по отношению к 2019 году подтверждает нашу гипотезу ($-0.82, p < 10^{-24}$); еще более очевидным этот показатель становится при сравнении уровня смертности в 2020 году со средним значением за последние пять лет ($-0.83, p < 10^{-25}$). Аналогичным образом мы рассмотрели взаимосвязь между расстоянием от Севезо и уровнем инфицированности населения коронавирусом, в этом случае корреляция еще выше $-0.88 (p < 10^{-32})$.

Для полноты картины мы оценили также потенциальный эффект PM-10, рассчитав корреляцию количества дней с превышением безопасного порога PM-10 со смертностью от COVID-19 в 2019 году. Показано существование зависимости, хотя и намного менее выраженной, чем в случае влияния расстояния от Севезо ($0.40, p < 10^{-4}$). Среднее количество смертей за 5 лет ($0.38, p < 10^{-3}$) и процент инфицированных коронавирусом ($0.41, p < 10^{-4}$) также коррелировали с повышенным уровнем PM-10. Затем с использованием теста ANOVA определили совместный вклад количества дней с уровнем PM-10 выше порогового значения и расстояния от Севезо в смертность от COVID-19. В результате такого анализа выяснилось, что влияние расстояния от Севезо остается статистически значимым, в то время как повышенный уровень PM-10 теряет достоверность.

Для дополнительного подтверждения сформулированной гипотезы мы обратились к аналогичному случаю в Индии и проверили наличие корреляции между расстоянием от Бхопала и зарегистрированным числом инфицированных и умерших от COVID-19 людей. Поскольку открытые популяционные данные об общем числе смертей и уровню PM-10 отсутствовали, нам пришлось полагаться только на общедоступные данные, относящиеся к пандемии COVID-19 в 2020 году. В этом случае мы также выявили статистически значимую ранговую корреляцию Спирмена между расстоянием от Бхопала, процентом инфицированных ($-0.36, p < 0.05$) и умерших от COVID-19 людей ($-0.52, p < 10^{-2}$).

ВЫВОДЫ

Сформулированная в настоящем исследовании гипотеза безусловно требует дополнительного подтверждения, например, путем изучения особенностей генома населения, длительно проживающего на территории Ломбардии, по сравнению с относительно недавно прибывшими индивидами. Это идея особенно актуальна в свете документально зафик-

сированного необъяснимо малого числа иммигрантов среди пациентов с COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии больниц Ломбардии [27]. В то же время не удалось найти в научной литературе и статистических данных, прямых указаний на повышенную летальность сезонных гриппозных заболеваний в этом регионе до весны 2020.

Техногенная катастрофа и осложненное течение COVID-19 в Ломбардии могут быть связаны с повышенным уровнем сахарного диабета, онкологических и аутоиммунных нарушений. Так, популяционные исследования смертности за 25 лет с момента аварии в 1976, проведенные Консонни и его коллегами, выявили повышенную добавочную смертность от диабета среди женщин во всех зонах заражения, градиентно зависимую от степени поражения территорий [28]. Согласно имеющимся данным, в течение первых 25 лет после техногенной аварии (1976–2001) ни в одной из зон поражения не выявлено увеличения общей смертности от рака. Однако когда анализировали смертность только через 20 или более лет после взрыва, то наблюдали повышение смертности от рака в зоне наиболее сильного поражения [28]. Схожая картина складывается и с аутоиммунными заболеваниями. В зонах поражения выявлена обратная зависимость между уровнем иммуноглобулина и диоксина в плазме крови взрослых пациентов [29]. При этом в другом исследовании обнаружено повышение титров антинуклеарных антител, увеличение отложения иммунных комплексов и уменьшение количества естественных киллеров у пациентов из пораженных районов [30].

Период полураспада диоксина в организме составляет 7–11 лет. Поскольку техногенная катастрофа в Севезо произошла в 1976 году, прямое действие диоксина в настоящее время уже можно не принимать во внимание. Тем не менее, интересно изучить отсроченные эффекты этого вещества

на организм человека. Так как в настоящей работе рассмотрена возможная связь жителей именно этого района с большей летальностью от COVID-19, продолжением этого исследования могло бы быть включение в исследуемую выборку лишь того поколения людей, которые непосредственно пережили данную аварию в 1976 году или переселились в Севезо в течение 7–11 лет, пока не истек период полураспада диоксина. В отдельную группу сравнения можно включить потомков людей, которые пережили аварию и остались проживать на этой территории. Особенно интересно проследить за индивидами, пережившими аварию и их потомками, которые уехали в другие регионы Италии и также перенесли новую коронавирусную инфекцию. К сожалению, на настоящий момент (так как исследование ретроспективное) подобная информация недоступна. Более того, подобная информация не приведена ни в открытых статистических данных, ни в амбулаторных картах пациентов, поэтому требуется значительно больший ресурс для ее систематизации.

Сосредоточив будущие исследования на геномике и протеомике пострадавших пациентов в очагах техногенных катастроф, особенно молодых, у которых наблюдалось тяжелое клиническое течение, можно не только проверить обоснованность нашей гипотезы, но и предсказать генетические детерминанты потенциально худшего прогноза COVID-19. Подобные данные позволят сделать подход к лечению COVID-19 более персонализированным, а также выявить группы риска, которые в первую очередь нуждаются в вакцинации, ревакцинации и защите в терминах ограничения социальных контактов. ●

*Работа выполнена в рамках проекта
Минобрнауки России № 075-15-2021-1049.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Masyagin S., Mazzara M., Succi G., Spallone A., Volpi A. // *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* 2020. V. 27. № 5. P. 21056–21062.
2. Lamberti-Castronuovo A., Parotto E., Della Corte F., Hubloue I., Ragazzoni L., Valente M. // *Front. Public Hlth.* 2022. V. 10. P. 1034196. doi: 10.3389/fpubh.2022.1034196.
3. Carugno M., Consonni D., Bertazzi P.A., Biggeric A., Baccini M. // *Environ. Pollution.* 2017. V. 227. P. 280–286.
4. Pesatori A.C., Consonni D., Rubagotti M., Grillo P., Bertazzi P.A. // *Environ. Hlth.* 2009. V. 8. P. 39. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-8-39>.
5. De S., Shanmugasundaram D., Singh S., Banerjee N., Soni K.K., Galgalekar R. // *Public Hlth.* 2020. V. 186. P. 20–27. doi: 10.1016/j.puhe.2020.06.043.
6. Varma R., Varma D.R. // *Bull. Sci. Technol. Soc.* 2005. V. 25. № 1. P. 37–45.
7. Homberger E., Reggiani G., Sambeth J., Wipf H.K. // *Ann. Occup. Hyg.* 1979. V. 22. № 4. P. 327–370.
8. Senthilkumar C.S., Malla T.M., Akhter S., Sah N.K., Ganesh N. // *Cien. Saude Colet.* 2020. V. 25 (suppl 2). P. 4225–4230. doi: 10.1590/1413-812320202510.2.28682020.
9. The public health implications of the Bhopal disaster. Report to the Program Development Board, American Public Health Association. Bhopal Working Group // *Am. J. Public Hlth.* 1987. V. 77. № 2. P. 230–236. doi: 10.2105/ajph.77.2.230.
10. Dourson M.L., Kohrman-Vincent M.J., Allen B.C. // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2010. V. 58. № 2. P. 181–188. doi: 10.1016/j.yrtph.2010.04.006.
11. Ingrid E. // *Univ. Press (India).* 2005. doi: 10.13140/2.1.3457.5364.
12. Kassie F., Laky B., Nobis E., Kundi M., Knasmüller S.

- // *Mutat. Res.* 2001. V. 490. № 1. P. 1–9. doi: 10.1016/s1383-5718(00)00140-6. Erratum in: *Mutat. Res.* 2001. V. 492. № 1–2. P. 111–113.
13. Kobets T., Smith B.P.C., Williams G.M. // *Foods*. 2022. V. 11. № 18. P. 2828. doi: 10.3390/foods11182828.
14. Eskenazi B., Mocarelli P., Warner M., Needham L., Patterson D.G. Jr, Samuels S., Turner W., Gerthoux P.M., Brambilla P. // *Environ. Hlth Perspect.* 2004. V. 112. № 1. P. 227.
15. Vuong T.P. // *Toxics*. 2022. V. 10. № 7. P. 384. doi: 10.3390/toxics10070384.
16. Monzani D., Vergani L., Pizzoli S.F.M., Marton G., Pravettoni G. // *J. Med. Internet. Res.* 2021. V. 23. № 10. e29820. doi: 10.2196/29820.
17. Mannocci A., Ciarlo I., D'Egidio V., Del Cimmuto A., de Giusti M., Villari P., La Torre G. // *J. Environ. Public Hlth.* 2019. V. 2019. P. 2058467. doi: 10.1155/2019/2058467.
18. Farahani V.J., Altuwayjiri A., Pirhadi M., Verma V., Ruprecht A.A., Diapouli E., Eleftheriadis K., Sioutas C. // *Environ. Sci. Atmos.* 2022. V. 2. № 5. P. 1076–1086. doi: 10.1039/d2ea00043a.
19. Davies S.M., Geppert J., McClellan M., McDonald K.M., Romano P.S., Shojania K.G. Refinement of the HCUP Quality Indicators. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2001 May. Report No.: 01-0035.
20. Dunn O.J. // *J. Amer. Statist. Ass.* 1961. V. 56. № 293. P. 52–64.
21. Rayner J.C.W., Best D.J. // *Australian New Zealand J. Statistics.* 2013. V. 55. № 3. P. 305–319.
22. McKee M., Gugushvili A., Koltai J., Stuckler D. // *Int. J. Hlth Policy Manag.* 2021. V. 10. № 8. P. 511–515. doi: 10.34172/ijhpm.2020.124.
23. Benoit L., Koual M., Tomkiewicz C., Bats A.S., Antignac J.P., Coumoul X., Barouki R., Cano-Sancho G. // *Environ. Int.* 2022. V. 170. P. 107615. doi: 10.1016/j.envint.2022.107615.
24. O'Malley M., Barry T., Verder-Carlos M., Rubin A. // *Am. J. Ind. Med.* 2004. V. 46. № 1. P. 1–15. doi: 10.1002/ajim.20037. PMID: 15202120.
25. Colucci M.E., Veronesi L., Roveda A.M., Marangio E., Sansebastiano G. // *Ig Sanita Publ.* 2006. V. 62. № 3. P. 289–304.
26. Sannigrahi S., Pilla F., Maiti A., Bar S., Bhatt S., Kaparwan A., Zhang Q., Keesstra S., Cerda A. // *Environ. Res.* 2022. V. 210. P. 112818. doi: 10.1016/j.envres.2022.112818.
27. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., Cereda D., Colucello A., Foti G., Fumagalli R., et al. // *Am. J. Med. Assoc.* 2020. V. 323. № 16. P. 1574–1581.
28. Consonni D., Pesatori A.C., Zocchetti C., Sindaco R., D'Oro L.C., Rubagotti M., Bertazzi P.A. // *Am. J. Epidemiol.* 2008. V. 167. № 7. P. 847–858. doi: 10.1093/aje/kwm371.
29. Baccarelli A., Mocarelli P., Patterson D.G. Jr., Bonzini M., Pesatory A.C., Caporaso N., Landi M.T. // *Environ. Hlth Perspect.* 2002. V. 110. № 12. P. 1169–1173.
30. Sweeney M.H., Mocarelli P. // *Food Add. Contam.* 2000. V. 17. P. 303–316.