

*На правах рукописи*



**Кряжева Елена Александровна**

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ  
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У НАСЕЛЕНИЯ В  
УСЛОВИЯХ МНОГОСРЕДОВОЙ БИОЭКСПОЗИЦИИ МЕТАЛЛАМИ**

14.02.01 – гигиена

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Боев Виктор Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный работник высшей школы РФ.

**Официальные оппоненты:**

**Березин Игорь Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей гигиены.

**Луцевич Игорь Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой гигиены медико-профилактического факультета.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.128.02 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте [www.fcisk.ru](http://www.fcisk.ru) ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), с авторефератом на сайтах [www.fcisk.ru](http://www.fcisk.ru) и [www.vak.minobrnauki.gov.ru](http://www.vak.minobrnauki.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

**Землянова Марина Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В федеральном проекте «Борьба с онкологическими заболеваниями на 2018-2024 годы» в рамках Национального проекта «Здравоохранение» отражены важнейшие аспекты по снижению онкологической заболеваемости, из которых актуальными являются вопросы профилактики и внедрения инновационных технологий, включая методы ранней диагностики. Приоритетным фактором риска в эпидемиологии злокачественных новообразований является загрязнение среды обитания (Онищенко Г.Г., 2016; Зайцева Н.В., 2018; Май И.В., 2018), при этом злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей относятся к болезням-индикаторам экологического неблагополучия (А.И. Воробьев, 2007). Эффективными способами решения проблем в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения и организации профилактических мероприятий, в том числе по снижению заболеваемости злокачественными новообразованиями, является прогнозирование, гигиеническое обоснование повреждающего действия ксенобиотиков и оценка риска здоровью населения при комплексном и комбинированном воздействии химических веществ (Авалиани С.Л., 2004; Рахманин Ю.А. 2004; Леванчук А.В., 2015; Assmuth T. et al., 2010; Barzyk T. et al., 2010). Из множества ксенобиотиков, металлы и микроэлементы, даже при малых допустимых значениях, могут проявлять канцерогенные и мутагенные свойства (кадмий, свинец, хром, никель, мышьяк), поступая в организм человека с атмосферным воздухом, питьевой водой, почвой, продуктами питания. (Луцевич И.Н, 2017; Prüss-Ustün A, 2017).

Доказано, что нарушения кроветворения и иммуногенеза могут быть спровоцированы изменениями в микроэлементном составе организма (X.L. Zuo, 2006; E.S Wintergers, 2007; Q. Pasha, 2008). Оценка особенностей баланса эссенциальных и токсичных микроэлементов у населения определила, что формирование микроэлементного дисбаланса непосредственно связано с высоким уровнем загрязнения объектов среды обитания ксенобиотиками (Боев В.М., 1998, 2004; Скальный А.В., 2004; А. Alimonti, 2005; Cosselman K.E. et al., 2015).

Вместе с тем, актуальными остаются вопросы по изучению особенностей формирования многосредовой экспозиции ксенобиотиками, оценки суммарного канцерогенного риска, микроэлементного состава биосред населения и уровня биоэкспозиции у больных патологиями различного генеза, что и определило цель и задачи данного исследования.

**Степень разработанности темы исследования.** Обусловленность онкологических заболеваний загрязнением объектов окружающей среды отражены в многочисленных работах отечественных и зарубежных ученых (Заридзе Д.Г., 2009; Борщук Е.Л., 2010; Лещук С.И., 2017; Ferlay J., 2012). В исследованиях по изучению экспозиции микроэлементов в биосредах населения при различных патологических состояниях отражены доказательства зависимости между элементным составом факторов окружающей среды и морфопатологическими изменениями в организме (Перминова Л.А., 2004; Оберлис Д., 2008; Лебеденко С.А. 2015; А.Е. Varanya, 2002; Buzio L., 2002; Peters S., 2012; Malhotra J., 2015).

Современная методика оценки риска здоровью населения при воздействии антропогенных факторов окружающей среды позволяет не только оценить вероятность различных последствий для здоровья, но и правильно планировать и проводить профилактические мероприятия (Новиков С.М., 2015; Клейн С.В., 2018). В практической деятельности наиболее часто рассматривается один путь поступления ксенобиотиков (ингаляционный или пероральный), что не в полном объеме может характеризовать последствия для здоровья населения. Учет всего многообразия объектов среды обитания и оценка риска здоровью населения при многосредовой многомаршрутной экспозиции позволит минимизировать неопределенности, а также более точно и целенаправленно формировать алгоритмы по управлению рисками (Зайцева Н.В., 2016; Шур П.З., 2018).

В связи с этим, важным аспектом выявления причинно-следственных связей между формированием онкологической заболеваемости на территориях с высокими уровнями канцерогенного риска является оценка микроэлементного состава биосред у населения и больных злокачественными новообразованиями в условиях многосредовой экспозиции среды обитания.

**Цель исследования:** обоснование особенностей формирования многосредовой биоэкспозиции микроэлементов в биосредах у населения и больных хроническим лимфоцитарным лейкозом, ассоциированных с внешнесредовыми химическими факторами.

**Задачи исследования:**

1. Провести эпидемиологическую оценку смертности и заболеваемости злокачественными новообразованиями.
2. Провести качественную и количественную сравнительную гигиеническую оценку многосредовой экспозиции ксенобиотиками.
3. Оценить канцерогенный и неканцерогенный риски здоровью населения.
4. Установить особенности биоаккумуляции микроэлементов у населения и больных хроническим лимфоцитарным лейкозом.
5. Провести оценку причинно-следственных связей между уровнем загрязнения объектов среды обитания металлами, биоэкспозиции микроэлементов и показателем заболеваемости хроническим лимфоцитарным лейкозом.

**Научная новизна исследования.** Впервые определены особенности территориальной многосредовой комплексной экспозиции ксенобиотиками с выделением приоритетных путей поступления на территориях с различным уровнем онкологической заболеваемости.

Установлены неприемлемые уровни канцерогенного риска здоровью населения при многокомпонентном многосредовом (атмосферный воздух, питьевая вода, продукты питания, почва) воздействии металлов, обладающих канцерогенным эффектом. Определен долевой вклад в суммарный канцерогенный риск здоровью в связи с экспозицией металлами.

Впервые научно обоснован и идентифицирован комплекс ведущих факторов риска возникновения микроэлементного дисбаланса в условиях многосредовой экспозиции ксенобиотиками. Получены новые данные о микроэлементном дисбалансе у населения и больных хроническим лимфоцитарным лейкозом, проживающих в условиях с высоким уровнем экспозиции ксенобиотиками.

Установлена причинно-следственная связь между комплексной экспозицией ксенобиотиками и маркерами в биосредах у населения и больных хроническим лимфоцитарным лейкозом, обуславливающая дисбаланс токсичных и эссенциальных микроэлементов.

Предложена научно-обоснованная модель прогноза онкологической заболеваемости (на примере хронического лимфоцитарного лейкоза), учитывающая многосредовую экспозицию металлами и биоэкспозиции в биосредах.

**Теоретическая и практическая значимость.** Проведенные исследования позволили выделить приоритетные металлы объектов среды обитания, как маркеры загрязнения, и биомаркеры у населения для целей гигиенической диагностики состояния внешней среды для включения в обязательный список для ведения социально-гигиенического мониторинга атмосферного воздуха, питьевой воды, почвы, продуктов питания. Полученные результаты по формированию микроэлементного дисбаланса у населения могут служить как донозологический диагностический критерий оценки состояния здоровья населения на территориях с высоким уровнем заболеваемости. Полученные результаты по определению прогноза заболеваемости населения хроническими лимфоцитарными лейкозами на территориях Оренбургской области могут служить основанием для разработки мер первичной профилактики. По результатам

исследования разработано информационно-методическое письмо «Эпидемиологические особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями на территориях с высоким уровнем антропогенной нагрузки» (Оренбург, 2020г.); предложенные в нем рекомендации используются в работе ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (акт внедрения от 15 января 2020г.), ГБУЗ «Оренбургский областной центр медицинской профилактики» (акт внедрения от 17 января 2020г.). Материалы диссертации включены в учебный процесс на кафедре общей и коммунальной гигиены на медико-профилактическом факультете ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, (акт внедрения от 23 января 2020 г.).

**Методология и методы диссертационного исследования.** Диссертационная работа выполнена на кафедре общей и коммунальной гигиены в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации АААА-А16-11611231. В работе для достижения поставленной цели применены комплексные высокоинформативные современные методы исследования с использованием высококачественных методов индикации микроэлементов в биосредах (волосы) населения: эпидемиологические, гигиенические методы с оценкой риска здоровью населения, лабораторные и статистические методы исследования с построением множественной регрессионной модели и определением достоверно статистически значимых корреляционных связей.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Выявленные территориальные эпидемиологические особенности злокачественных новообразований обусловлены уровнем антропогенного многосредового воздействия ксенобиотиков и неприемлемым уровнем канцерогенного риска, сопряженным с неканцерогенным риском развития заболеваний со стороны критических органов и систем.

2. Многосредовая экспозиция ассоциированная с оценкой риска здоровью населения, определяющая дисбаланс эссенциальных и токсичных микроэлементов, является эффективным инструментом прогноза наступления негативных последствий для здоровья.

3. Научно-обоснованная модель причинно-следственных связей в системе «многосредовая экспозиция ксенобиотиками - биомаркеры экспозиции (микроэлементы) - онкологическая заболеваемость» позволяет прогнозировать негативные тенденции в состоянии здоровья населения, проживающих на территориях с высоким химическим загрязнением окружающей среды.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций обеспечены комплексным подходом, достаточным объемом материала, разнообразием научных данных, адекватным подбором и применением методов исследования.

Основные положения диссертационной работы представлены на: VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых и специалистов «Окружающая среда и здоровье. Гигиена и экология урбанизированных территорий», посвященная 85-летию ФГБУ «НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н. Сысина» Минздрава России (Москва, 2016), научно-практической конференции с международным участием «Молодые учёные – от технологий XXI века к практическому здравоохранению» (Самара, 2016), Международном форуме Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды, посвященного 85-летию ФГБУ «НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н. Сысина» (Москва, 2016), XVIII Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины» (Владивосток, 2017), межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов

«Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях» (Саратов, 2017), научно-практической конференции с международным участием «Исследования молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны (Самара, 2017), международном Форуме Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды «Экологические проблемы современности: выявление и предупреждение неблагоприятного воздействия антропогенных детерминированных факторов и климатических изменений на окружающую среду и здоровье населения» (г.Москва, 2017), II Международном молодежном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения» (Оренбург, 2018), 72-й Межвузовской (VII Всероссийской) итоговой научной студенческой конференции с международным участием (г.Челябинск, 2018), III Международном молодежном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения», посвященного 75-летию Оренбургского государственного медицинского университета (Оренбург, 2019), LVIII и LVIX научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием, посвященной 60-летию СНО Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова (Актобе, 2018-2019гг.), IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей» (Пермь, 2019).

Апробация диссертационной работы проведена на расширенном заседании кафедр общей и коммунальной гигиены, гигиены детей и подростков с гигиеной питания и труда; эпидемиологии и инфекционных болезней; химии; общественного здоровья и здравоохранения; биологии и кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава России (протокол № 1 от 06.02.2020 г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 24 печатные работы, из них 3 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, включая 1 в журналах, индексируемых в Web of Science и SCOPUS.

**Личный вклад** заключается в постановке цели, задач исследования, составления плана диссертационного исследования. Автором самостоятельно проведен сбор информации, аналитическая обработка статистических данных, анализ первичной документации, систематизированы результаты проведенного исследования, табличный и графический материал; полученные результаты интерпретированы, сформулированы основные положения и выводы исследования; подготовлены и опубликованы основные публикации по выполненной работе. В целом личный вклад автора в выполнение исследований составил более 90% (сбор материала 100%, анализ гигиенических, эпидемиологических и лабораторных данных – 90%, написание диссертации и автореферата – 100%).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 196 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, глав собственных результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы. Список литературы включает 231 отечественный и 62 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 47 рисунками и 46 таблицами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

**В первой главе** «Обзор литературы» проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы об основных проявлениях заболеваемости злокачественными новообразованиями на территории Российской Федерации и в мире, изучены причинно-следственные связи антропогенной нагрузки с онкологической патологией. Представлены

результаты исследований по оценке риска здоровью населения от воздействия химических факторов. Проведен обзор данных литературы о значении микроэлементов в нарушении гомеостаза организма и развитии патологии.

**Во второй главе** «Материалы и методы» детально описан комплекс материалов (Таблица 1) и методов исследования.

Таблица 1 – Материалы и объем исследования

№ п/п	Наименование объекта наблюдения и материала исследования	Число наблюдений, годы	Задачи исследования
1.	Данные официальной статистики	2005-2015гг.	Изучение заболеваемости и смертности ЗНО на территории Оренбургской области
1.1	Учетно-отчетная форма № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями»	2005-2015гг. (23437 случаев)	Ретроспективный анализ заболеваемости ЗНО в Оренбургской области по данным официальной статистики
1.2	Учетно-отчетная форма № 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями»	2005-2015гг.	Ретроспективный анализ учета заболевших ЗНО в Оренбургской области
2.	Материалы Регионального информационного фонда данных социального гигиенического мониторинга ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Оренбургской области»; данные официальных статистических форм ФГУ «Оренбургский областной центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды»	2005-2015гг. атмосферный воздух – 31346 проб питьевая вода – 7823 проб почва – 5120 проб	Гигиеническая оценка содержания загрязняющих веществ в факторах окружающей среды с оценкой канцерогенного и неканцерогенного рисков здоровью населения.
2.1	Ежегодная федеральная статистическая форма № 18 «Сведения о санитарном состоянии республики, края, области, города федерального значения, автономной области, автономного округа» регионального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга; данные Федеральной службы государственной статистики по Оренбургской области по потреблению населением области основных групп пищевых продуктов; данные Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области»	2008-2015гг. 2005-2015гг. 2005-2015гг. продукты питания – 3457 проб	Гигиеническая оценка контаминации тяжелыми металлами продуктов питания с оценкой риска здоровью населения
3.	Образцы волос исследуемых лиц для проведения лабораторных исследований	2016-2018гг. – 90 образцов биосред	Определение содержания микроэлементов (медь, железо, никель, хром, кадмий, марганец, свинец, цинк, кобальт)

В работе использованы эпидемиологические, гигиенические, лабораторные, статистические методы. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Оренбургской области с 2005 по 2015 годы проведен на основании рассчитанных среднемноголетних показателей первичной заболеваемости, смертности, изучена структура, многолетняя динамика заболеваемости с определением тенденции многолетней динамики заболеваемости среди населения Оренбургской области. Ранжирование и кластеризация позволили установить территории наблюдения с самым высоким уровнем онкологической заболеваемости и смертности для проведения исследований по гигиенической оценке многосредовой экспозиции. Проведен анализ содержания 20-ти загрязняющих веществ атмосферного воздуха, за которыми ведется многолетнее наблюдение, включая 10 металлов (хром, мышьяк, медь, железо, свинец, марганец, никель, цинк, кобальт, кадмий) в соответствии с ГН 2.1.6.3492-17 "Предельно допустимые концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений". Анализ питьевой воды проводился по 34-м веществам, включая 13 металлов (алюминий, железо, марганец, медь, молибден, мышьяк, никель, ртуть, свинец, хром, цинк, кадмий, бор) в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения» (с изм. на 2 апреля 2018 г.) и ГН 2.1.5.1315-03 «Предельно допустимые концентрации химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования». Гигиеническая оценка почвы проведена по содержанию валовых и подвижных форм 8-ми металлов (медь, никель, цинк, свинец, кадмий, марганец, кобальт, хром) почвы проводилась согласно МУ № 4266-87 «Методические указания по оценке степени опасности загрязнения почвы химическими веществами» и МУ 2.1.7.730-99 «Гигиеническая оценка качества почвы населенных мест». Гигиеническая оценка пищевых продуктов проведена согласно ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» по 4-м металлам (ртуть, свинец, кадмий, мышьяк).

Комплексные и суммарные показатели загрязнения объектов среды обитания с определением долевого вклада металлов рассчитаны с использованием МР № 01-19/17-17 «Совершенствование методической схемы гигиенического прогнозирования влияния комплекса факторов окружающей среды на здоровье городского населения» и «Комплексное определение антропогенной нагрузки на водные объекты, почву, атмосферный воздух в районах селитебного освоения».

Оценка канцерогенного и неканцерогенного рисков здоровью населения от веществ, содержащихся в атмосферном воздухе и питьевой воде проведена в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания» Р 2.1.10.1920-04, содержащихся в продуктах питания в соответствии с МУ 2.3.7.2519-09 «Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население» и «Руководством...» Р 2.1.10.1920-04.

Проведено исследование биосред (волос) у населения и больных хроническим лимфоцитарным лейкозом на содержание 9-ти микроэлементов (медь, железо, никель, хром, кадмий, марганец, свинец, цинк, кобальт) методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии (МР № 4096-86 «Методические рекомендации по спектрохимическому определению тяжелых металлов в объектах окружающей среды, полимерах и биологическом материале», МУК 4.1.463.-4.1.779.-99 «Определение химических соединений в биологических средах»).

Анализ данных проводился при помощи программы Statistica, R.10 и Microsoft Excel 2013. По результатам корреляционного и регрессионного анализа проведена оценка количественной обусловленности исследуемых показателей и определены главные критерии прогнозирования состояния микроэлементного состава биосред населения территорий с повышенным уровнем онкологической заболеваемости.



**В третьей главе** «Популяционно-географические особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями на территории Оренбургской области» проведен анализ показателей первичной онкологической заболеваемости, структуры, распространённости и смертности от злокачественных новообразований на территории Оренбургской области.

Установлено, что за исследуемый период заболеваемость злокачественными новообразованиями увеличилась с 310,5 до 481,38 случаев на 100 тыс. нас., среднемноголетний показатель составил  $377,8 \pm 6,24$  случаев на 100 тыс. нас., превышая показатель по РФ и ПФО. В структуре онкологической заболеваемости первое место занимает рак молочной железы (17%,  $62,7 \pm 1,3$  случаев на 100 тыс. нас.), второе – рак легкого (13%,  $49,8 \pm 0,7$  случаев на 100 тыс. нас.), третье – рак кожи (13%,  $47,0 \pm 1,0$  случаев на 100 тыс. нас.), на заболеваемость хроническими лимфоцитарными лейкозами приходится 2% ( $6,0 \pm 0,3$  случаев на 100 тыс. нас.) Среднемноголетний показатель смертности от ЗНО составляет  $188,7 \pm 2,2$  случаев на 100 тыс. нас., и за исследуемый период увеличился со 185,8 до 225,6 случаев на 100 тыс. нас. с установленной тенденцией роста. Показатель распространённости ЗНО увеличился почти в 2 раза за исследуемый период.

Используя популяционно-географический подход, было проведено ранжирование и выделены территории с показателями онкологической заболеваемости, смертности и распространённости, превышающими среднеобластные значения. По результатам ранжирования и кластерного анализа сельской территорией наблюдения определен Шарлыкский район, где первичная заболеваемость ЗНО составляет  $484,2 \pm 14,8$  случаев на 100 тыс. нас., смертность от ЗНО -  $262,7 \pm 10,0$  случаев на 100 тыс. нас., первичная заболеваемость лейкозом составляет  $12,0 \pm 2,23$  случаев на 100 тыс. нас., и территория занимает первое ранговое место по этим показателям (Таблица 2). Городской территорией наблюдения определен моногород Медногорск, где первичная онкологическая заболеваемость составила  $450,9 \pm 15,4$  случаев на 100 тыс. нас., смертность от ЗНО -  $241,4 \pm 8,0$  случаев на 100 тыс. нас., первичная заболеваемость лейкозами  $10,3 \pm 1,69$  на 100 тыс. нас. (Таблица 2). Территории наблюдения по результатам кластерного анализа были включены в один кластер, характеризующийся самым высоким уровнем онкологической заболеваемости и смертности.

Таблица 2 – Сравнительный анализ показателей онкологического процесса (случаев на 100 тыс. населения)

Показатель	Территория наблюдения (моногород)	Территория наблюдения (село)	Территория сравнения
Первичная заболеваемость ЗНО	$450,9 \pm 15,4^*$	$484,2 \pm 14,8^*$	$292,1 \pm 19,9$
Первичная заболеваемость лейкозом	$10,3 \pm 1,69^*$	$12,0 \pm 2,23^*$	$3,1 \pm 1,07$
Смертность от ЗНО	$241,4 \pm 8,0^*$	$262,7 \pm 10,0^*$	$166,8 \pm 10,1$

Примечание: достоверность различия с территорией сравнения \*-  $p < 0,05$

Территорией сравнения определен Домбаровский район, в котором первичная онкологическая заболеваемость составляет  $292,1 \pm 19,9$  случаев на 100 тыс. нас., смертность от ЗНО  $166,8 \pm 10,1$  на 100 тыс. нас, первичная заболеваемость лейкозом составляет  $3,1 \pm 1,07$  случаев на 100 тыс. нас., который по результатам кластерного анализа включен в группу, отличающуюся самыми низкими показателями эпидемиологии ЗНО.

Установлено, что показатели первичной заболеваемости ЗНО на территориях наблюдения (моногород, село) в 1,5-2 раза выше ( $p \leq 0,05$ ), а показатели первичной заболеваемости лейкозами территорий наблюдения в 3-4 раза выше, чем на территории

сравнения ( $p \leq 0,05$ ). Смертность от ЗНО на территориях наблюдения (моногород, село) в 1,5 раза выше ( $p \leq 0,05$ ), чем на территории сравнения (Таблица 2).

Ранее проведенные исследования (Боев М.В. с соавт., 2013) по изучению демографических процессов, заболеваемости и объектов среды обитания подтверждают сведения о высокой антропогенной нагрузке в моногороде с градообразующим промышленным предприятием. При отсутствии явных источников загрязнения факторов окружающей среды Шарлыкский район на протяжении многих лет занимает лидирующие ранговые места не только по онкологической заболеваемости, но и по неинфекционной патологии. Домбаровский район, в котором показатели заболеваемости населения злокачественными новообразованиями стабильно ниже среднеобластных значений.

Таким образом, ранжирование, кластеризация и сравнительный анализ эпидемиологии злокачественных новообразований позволили обосновать выбор приоритетных территорий для проведения дальнейшего изучения и оценки многосредовой экспозиции, рисков здоровью и идентификации биологических маркеров экспозиции у населения.

**В главе 4 «Комплексная гигиеническая оценка многосредовой ксенобиальной экспозиции и рисков здоровью населения»** в соответствии с задачами исследования на территориях с высокими показателями заболеваемости и смертности от ЗНО (территории наблюдения и сравнения) проведена качественная и количественная сравнительная гигиеническая оценка многосредовой экспозиции ксенобиотиками, с оценкой канцерогенного и неканцерогенного риска здоровью населения.

Установлено, что на городской территории наблюдения с высоким уровнем онкологической заболеваемости в атмосферном воздухе имеется превышение среднесуточной ПДК по взвешенным веществам ( $1,28 \pm 0,34$  ПДК), диоксиду серы ( $1,93 \pm 0,59$  ПДК) и железу ( $1,15 \pm 0,25$  ПДК) при этом установлен самый высокий коэффициент загрязнения (16,8), который на 25% определяется содержанием металлов, относящихся к I-му и II-му классам опасности. В общей структуре загрязнения металлами 73% приходится на железо. Установлено превышение в 2-2,5 раза гигиенических нормативов по всем группам веществ, обладающих эффектом суммации (всего определено 5 групп веществ, обладающих эффектом суммации). Высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха в первую очередь связан с выбросами промышленного металлургического предприятия, располагающегося на территории моногорода. Приоритетными загрязнителями питьевой воды являются бенз(а)пирен, 1,2-дихлорэтан, бензол, из металлов – алюминий и мышьяк. Суммарный коэффициент загрязнения составил 10,9, который на 33% определяется содержанием металлов в питьевой воде. В общей структуре загрязнения металлами питьевой воды мышьяк (25%), алюминий (20%) и хром (10%) обуславливают более половины вклада в суммарную нагрузку. Показано, что в почве ведущими загрязнителями являются медь, кадмий и бенз(а)пирен, суммарный показатель загрязнения по подвижным формам металлов составил 6,37, по валовым формам – 3,53. В общей структуре загрязнения почвы металлами 56% определяется содержанием меди и 14% – кадмия. В моногороде населением потребляются преимущественно привозные продукты (более 70%) и при анализе которых установлено отсутствие превышения ПДК, заявленном в ТР ТС 021/2011, приоритетными контаминантами являются мышьяк и свинец. Наиболее контаминированными продуктами являются молоко и молочные продукты, что, в первую очередь, определяется содержанием в них мышьяка.

На сельской территории наблюдения с самым высоким уровнем онкопатологии приоритетными загрязнителями атмосферного воздуха являются, мышьяк, свинец и его соединения, оксид углерода, взвешенные вещества, по которым установлено превышение ПДК ( $1,07 \pm 0,28$  ПДК). Суммарный коэффициент загрязнения атмосферного воздуха составил 11,8, на 26% определяющийся содержанием металлов. В общей структуре загрязнения металлами 45% приходится на свинец, 27% – мышьяк и 19% – железо. Установлено превышение нормативов по двум группам веществ, обладающих эффектом

суммации (1-я – азота диоксид, серы диоксид, углерода оксид, фенол и 2-я – свинца оксид, серы диоксид). Определено, что в питьевой воде ведущими загрязнителями являются нитраты, сульфаты, из металлов – мышьяк, свинец и кадмий, которые определяют основной вклад (64%) в общую структуру загрязнения. Суммарный коэффициент загрязнения составил 3,4, 58% которого обусловлено присутствием в питьевой воде металлов. Анализ загрязнения почвы установил приоритетные загрязнители – хром, никель и бенз(а)пирен, имеется превышение ПДК по подвижным формам никеля. Суммарный показатель загрязнения почвы подвижными формами металлов составил 5,26, в структуре которого доля хрома составляет 67%. При анализе продуктов питания установлено, что более 60% продуктов, потребляемых населением, местного производства, в которых определено превышение ПДК по ртути в хлебных продуктах, овощах и бахчевых, молоке и молочных продуктах, масле растительном и других жирах. Стоит отметить, что продукты питания на сельской территории наблюдения имеют самый высокий уровень контаминации металлами.

На территории сравнения с низким уровнем онкологической заболеваемости приоритетными загрязнителями атмосферного воздуха являются оксид углерода и диоксид серы, определен самый низкий суммарный коэффициент загрязнения (3,5). Группы веществ, обладающих эффектом суммации, не превышают гигиенических нормативов. Концентрации определяемых металлов в атмосферном воздухе ниже предела чувствительности методики идентификации. В питьевой воде суммарный коэффициент загрязнения составил 2,8, где 46% определяется содержанием металлов. Основной вклад в суммарную нагрузку металлами вносит железо (44%). Суммарный показатель загрязнения почвы подвижными формами металлов 2,06 валовыми формами – 1,9. Стоит отметить, что концентрация цинка в почве является самой высокой, среди всех исследованных территорий (36% в общей структуре). Установлено, что загрязнение почвы тяжелыми металлами такими как свинец, хром, никель и кадмий составляет не более 25%. Установлены самые низкие уровни загрязнения продуктов питания, в которых содержание металлов в десятки раз ниже ПДК.

Для городской территории наблюдения с высоким уровнем заболеваемости установлен максимальный коэффициент комплексного загрязнения (34,5), при этом вклад от воздействия металлов составил 42% (14,5) (Рисунок 1). Атмосферный воздух (16,8-49%) и питьевая вода (10,9-32%) определяют основной вклад в суммарную комплексную нагрузку, а максимальная доля вклада в комплексную нагрузку металлами приходится на почву (6,4 –44%), на втором месте атмосферный воздух 28% (4,1).

На территории наблюдения (село) комплексный показатель загрязнения объектов среды обитания составил 31,1 при этом вклад металлов - 67 % (20,96) (Рисунок 1).

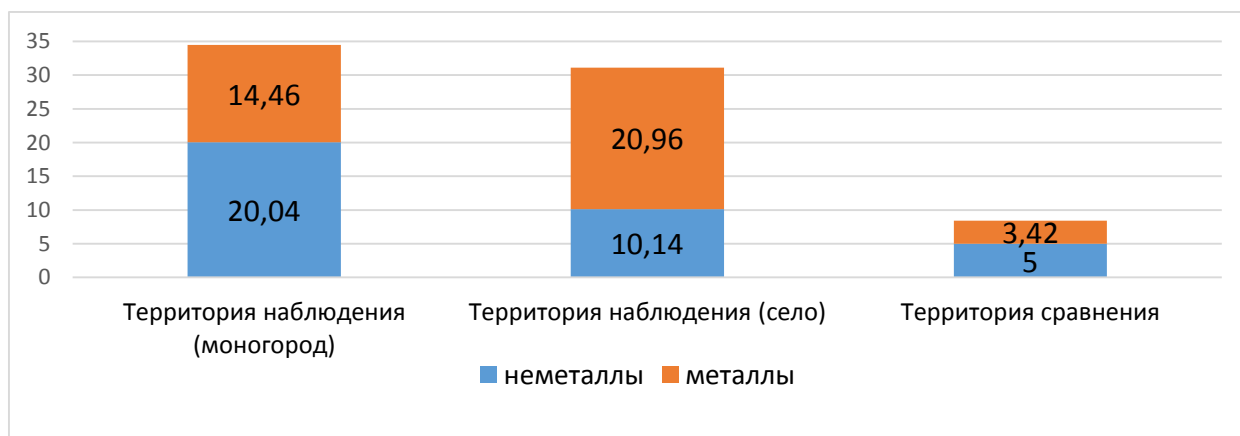


Рисунок 1 - Уровень и структура комплексного загрязнения факторов окружающей среды (К комплексный) (доли ПДК)

Вклад атмосферного воздуха в комплексное загрязнение составляет 38% (11,8), вклад продуктов питания 34% (10,6). Первое место по вкладу в комплексное загрязнение металлами на территории наблюдения (село) занимают продукты питания (10,6-51%), второе почва (5,3-25%). Для территории наблюдения (село) преобладает пероральный путь поступления металлов.

Для территории сравнения установлено, что суммарный комплексный коэффициент составил 8,42, при этом вклад от загрязнения металлами самый низкий - 40% (Рисунок 1). Комплексное загрязнение металлами на 61% (2,1) определяется содержанием их в почве и на 38% (1,3) в питьевой воде. Приоритетным фактором среды обитания, определяющим 62% от общей нагрузки металлами, является почва (2,1).

Оценка многосредовой (атмосферный воздух, продукты питания, питьевая вода и почва) многомаршрутной экспозиции металлами показала, что территория наблюдения (моногород) характеризуется самой высокой экспозицией меди (0,216 мг/кг\*сутки), алюминия (0,28 мг/кг\*сутки) и железа (0,235 мг/кг\*сутки), которые определяют 65%. Суммарная экспозиционная доза металлов составляет 1,07 мг/кг\*сутки, при этом на металлы-канцерогены приходится 8% (Таблица 3). Для территории наблюдения (село) максимальные значения экспозиции характерны для хрома, меди, цинка, алюминия. Суммарная экспозиционная доза от металлов составляет 0,25 мг/кг\*сутки, при этом вклад металлов канцерогенов составляет 19%, а доза металлов-канцерогенов в 2,5 раза выше, чем на территории сравнения, для которой экспозиция металлами преимущественно обусловлена содержанием бора и железа (91% вклада), при этом всего 3% приходится на металлы-канцерогены. Установлено, что на территориях наблюдения экспозиционная доза металлами-канцерогенами выше, чем на территории сравнения.

Таблица 3 – Суммарная многомаршрутная многосредовая экспозиция металлами (мг/кг\*сутки)

Металлы	Территория наблюдения (моногород)	Территория наблюдения (село)	Территория сравнения
Алюминий	0,280*	0,038*	0,0
Бор	0,180	0,101*	0,222
Железо	0,235*	0,084*	0,329
Марганец	0,052*	0,016	0,016
Медь	0,216*	0,018	0,006
Молибден	0,021*	0,005	0,002
Мышьяк**	0,024*	0,011*	0,002
Свинец**	0,013*	0,016*	0,004
Цинк	0,023*	0,038*	0,017
Хром**	0,035*	0,013*	0,004
Никель**	0,012	0,007	0,008
Ртуть	0,0003*	0,001*	0,00004
Кадмий**	0,0001*	0,001*	0,00001
Кобальт**	0,0001	0,00003	0,0
Суммарная экспозиция металлами	1,07*	0,250	0,610
Суммарная экспозиция металлами-канцерогенами	0,080*	0,048*	0,018

Примечание: достоверность различия с территорией сравнения \* –  $p < 0,05$ ; \*\* – металлы-канцерогены

Проведенная оценка многосредовой экспозиции позволила перейти к следующему этапу исследования оценки риска здоровью населения.

Анализ неканцерогенного риска развития заболевания со стороны иммунной системы и крови установил, что на территориях наблюдения (моногород, село) с высоким уровнем онкопатологии риск выше в 1,5-2 раза, чем для населения, проживающего на территории сравнения.

Анализ канцерогенного риска от веществ, содержащихся в атмосферном воздухе, установил, что на территории наблюдения (моногород) максимальный индивидуальный риск от воздействия формальдегида, бензола, хрома и мышьяка. Вклад металлов в суммарное значение канцерогенного риска составляет 53% (Таблица 4). Для территории наблюдения (село) максимальные индивидуальные канцерогенные риски связаны с содержанием бензола, хрома и мышьяка, вклад металлов в суммарный риск 75%. Суммарный канцерогенный риск на территориях наблюдения (моногород, село) расценивается как неприемлемый для населения ( $1,76 \times 10^{-3}$  и  $3,59 \times 10^{-3}$  соответственно). Для территории сравнения канцерогенный риск на 100% определяется содержанием органических соединений в воздухе и соответствует допустимому уровню (Таблица 4).

Таблица 4 - Канцерогенный риск, связанный с загрязнением атмосферного воздуха (ICR)

Канцерогенные вещества	Территория наблюдения (моногород)	Вклад, %	Территория наблюдения (село)	Вклад, %	Территория сравнения	Вклад, %
Формальдегид	1,63E-04	9,3	1,06E-04	3,0	0	0
Бенз(а)пирен	3,86E-07	0,0	3,9E-07	0,0	1,63E-07	0,3
Бензол	6,0E-04*	34,1	6,57E-04*	18,3	1,46E-05	27,1
Этилбензол	6,29E-07	0,0	5,92E-05*	1,6	3,69E-06	6,9
Сажа	6,15E-05	3,5	8,5E-05	2,4	3,54E-05	65,8
TCR (неметаллы)	8,26E-04	47	9,08E-04	25	5,39E-05	100
металлы						
Хром	4,2E-04*	23,9	4,74E-04*	13,2	0	-
Свинец	1,81E-06	0,1	1,01E-05	0,3	0	-
Мышьяк	4,05E-04*	23,0	2,14E-03*	59,6	0	-
Никель	2,11E-05	1,2	2,97E-05	0,8	0	-
Кобальт	5,28E-05	3,0	1,6 E-05	0,4	0	-
Кадмий	3,16E-05	1,8	7,01E-06	0,2	0	-
TCR (металлы)	9,32E-04	53	2,68E-03	75	0	-
TCR	1,76E-03*		3,59E-03*		5,38E-05	

Примечание: достоверность различия с территорией сравнения \*-р <0,05

Гигиеническая оценка канцерогенного риска от химических веществ в продуктах питания определялась по медиане и 90-му перцентилю (Таблица 5).

Таблица 5 - Канцерогенный риск, связанный с загрязнением продуктов питания (ICR)

Металлы	Территории наблюдения (моногород)		Территории наблюдения (село)		Территории сравнения	
	med	90%	med	90%	med	90%
Свинец	6,90E-06	8,24E-05	8,16E-05	8,55E-05	0	3,22E-07
Мышьяк	2,26E-04	4,04E-03	1,10E-03	1,10E-03	0	7,67E-06
Кадмий	1,18E-05	1,80E-04	2,00E-04	2,00E-04	0	2,72E-06
TCR	2,45E-04	4,31E-03	1,38E-03	1,39E-03	0	1,07E-05

Установлено, что суммарный канцерогенный риск от металлов, содержащихся в продуктах питания на территории наблюдения (моногород) неприемлем (по 90-му перцентиллю); для территории наблюдения (село) неприемлем по медиане и 90-му перцентиллю; для территории сравнения, соответствует предельно допустимому риску.

При анализе канцерогенного риска от веществ, содержащихся в питьевой воде, установлено, что металлы определяют более 90% вклада в суммарный риск на всех территориях, при этом приоритетными веществами является мышьяк и хром (Таблица 6). Для территорий наблюдения (моногород, село) установлен неприемлемый уровень риска для населения, соответствующий 3-му диапазону (приемлем для профессиональных групп и неприемлем для населения).

Таблица 6 - Канцерогенный риск, связанный с загрязнением питьевой воды (ICR)

Металлы	Территории наблюдения (город)	Вклад, %	Территории наблюдения (село)	Вклад, %	Территории сравнения	Вклад, %
Мышьяк	3,8E-04	59,0	1,59E-04	63,5	3,86E-05	56,1
Свинец	4,32E-06	0,7	6,38E-06	2,5	2,99E-06	4,4
Хром	2,16E-04	33,5	8,06E-05	32,2	2,71E-05	39,5
Кадмий	-	-	4,48E-06	1,8	-	-
TCR (металлы)	6,00E-04	93,0	2,50E-04	100,0	6,87E-05	100,0
TCR (неметаллы) <sup>1</sup>	4,33E-05	7,0	-	-	-	-
TCR	6E-04		3E-04		7E-05	

<sup>1</sup> – бензол, бенз(а)пирен, хлороформ, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорэтилен, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромформ, трихлорэтилен.

При оценке суммарного канцерогенного риска при многомаршрутной, многосредовой экспозиции на территории наблюдения (моногород) установлен уровень риска для населения CRsum 6,67E-03, что соответствует четвертому диапазону и неприемлем для населения и для профессиональных групп (Таблица 7). Популяционный канцерогенный риск (PCR) составляет 193,2 (при средней численности населения 28970 чел.). Основной вклад в суммарное значение многосредового риска вносят канцерогены, поступающие в организм пероральным путем.

На территории наблюдения (село) установлен уровень суммарного канцерогенного риска для населения CRsum 5,28E-03, что соответствует четвертому диапазону и неприемлем для населения и для профессиональных групп (Таблица 7). Популяционный канцерогенный риск (PCR) составляет 103,5 (при средней численности населения 19608 чел.). Основной вклад в суммарное значение многосредового риска вносят канцерогены, поступающие в организм ингаляционным путем.

Суммарный канцерогенный риск для населения, проживающего на территории сравнения составил CRsum 1,35E-04, что соответствует предельно допустимому риску. Популяционный канцерогенный риск (PCR) составляет 2,3 (при средней численности населения 17359 чел.). Основной вклад в суммарное значение многосредового риска определяется канцерогенами, поступающими в организм пероральным путем (Таблица 7).

Таблица 7 – Суммарный канцерогенный риск при многомаршрутной, многосредовой экспозиции

Территории	Путь поступления	Атмосферный воздух	Питьевая вода	Продукты питания	CRsum
Территория наблюдения (моnogород)	ингаляционный	1,76E-03	-	-	1,76E-03
	пероральный	-	6,00E-04	4,31E-03	4,91E-03
	комплексный	1,76E-03	6,00E-04	4,31E-03	<b>6,67E-03</b>
Территория наблюдения (село)	ингаляционный	3,59E-03	-	-	3,59E-03
	пероральный	-	3E-04	1,39E-03	1,69E-03
	комплексный	3,59E-03	3,00E-04	1,39E-03	<b>5,28E-03</b>
Территория сравнения	ингаляционный	5,38E-05	-	-	5,38E-05
	пероральный	-	7,00E-05	1,07E-05	8,07E-05
	комплексный	5,38E-05	7,00E-05	1,07E-05	<b>1,35E-04</b>

На территориях наблюдения уровень канцерогенного риска при многосредовой многомаршрутной экспозиции выше, чем на территории сравнения.

При гигиенической оценке вклада металлов в суммарное значение канцерогенного риска, установлено, что на территории наблюдения (моnogород) 87% суммарного канцерогенного риска обусловлено содержанием металлов в объектах внешней среды, на территории наблюдения село вклад металлов составил 83% (Рисунок 2). На территории сравнения установлена самая низкая доля вклада металлов в суммарное значение многосредового канцерогенного риска - 60%.

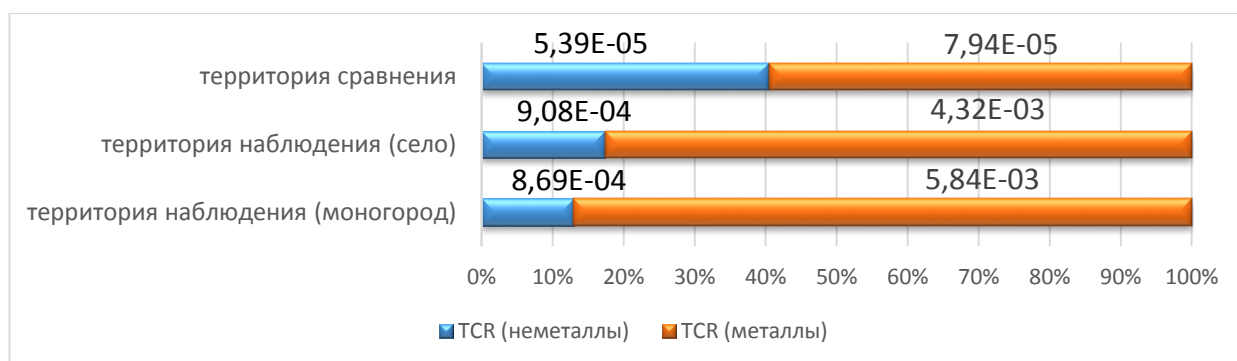


Рисунок 2 – Вклад металлов в суммарный канцерогенный риск при многомаршрутной, многосредовой экспозиции

Анализ риска включает оценку неопределенностей. Учитывая, что при выполнении настоящей работы использованы официальные многолетние материалы и современные рекомендованные методики расчета многосредовой экспозиции, неопределённости можно считать наилучшими из реально достижимых.

**В пятой главе** «Особенности формирования микроэлементного состава биологических сред у населения и больных хроническим лимфоцитарным лейкозом» анализ содержания микроэлементов в волосах у здорового населения установил, что на территории наблюдения (моnogород) повышено содержание токсичных микроэлементов – свинца, кадмия как по сравнению с населением, проживающим на территории сравнения, так и с референтными и региональными значениями. Установлено статистически значимое снижение цинка ( $p < 0,05$ ) относительно референтных и региональных значений. У населения, проживающего в моногороде снижена концентрация никеля, хрома и марганца относительно территории сравнения (Таблица 8).

Таблица 8 – Особенности микроэлементного состава биологических сред (волосы), мг/кг

Элемент	Референтные значения (q25-q75) Скальный А.В. 2003	Региональное значение (M±m) Боев В.М.2004	Территория наблюдения (моногород) (M±m)	Территория наблюдения (село) (M±m)	Территория сравнения (M±m)	Больные лейкозом
Cu	9-14	6,3±0,34	13,04±1,86	11,22±2,02	11,33±1,02	10,11±1,02*
Zn	155-206	90,3±10,8	69,68±3,85*	105,42±9,29*	153,72±4,95	50,3±3,29*
Fe	11-24	14,2±1,2	35,94±3,17*	25,94±1,27	25,43±2,28	23,17±0,13
Mn	0,32-1,13	0,63±0,12	1,44±0,07*	1,18±0,07*	2,40±0,26	2,08±0,21
Ni	0,14-0,53	0,15±0,05	0,33±0,07*	1,44±0,10*	1,09±0,13	0,74±0,32
Cr	0,32-0,96	0,90±0,15	0,94±0,12	1,30±0,20*	1,43±0,16	0,81±0,07
Pb	0,38-1,40	1,9±0,03	1,80±0,25	2,00±0,18	1,63±0,16	2,32±0,10*
Cd	0,02-0,12	0,0013±0,0002	0,21±0,04*	0,04±0,01*	0,09±0,01	0,35±0,02*
Co	0,04-0,16	-	0,23±0,04*	0,03±0,01*	0,28±0,08	0,14±0,10*

Примечание: достоверность различия с территорией сравнения \*-р <0,05

При сравнительном анализе содержания микроэлементов на территории наблюдения (село) установлено, что содержание цинка, марганца, хрома и кобальта, повышено. Стоит отметить, что содержание свинца повышено на территориях наблюдения (моногород, село) (р<0,05). (Таблица 8).

Корреляционный анализ зависимости между содержанием металлов в объектах окружающей среды и биосредах здорового населения выявил наличие статистически значимых связей средней силы между цинком в волосах и цинком в питьевой воде (0,51, р<0,05); слабой силы между никелем в волосах и никелем (подвижная форма) в почве (0,28, р<0,05) и воздухе (0,09, р<0,05); хромом в волосах и хромом в питьевой воде (0,29, р<0,05); средней силы между кадмием в волосах и кадмием (подвижная форма) в почве (0,44, р<0,05) и слабой силы в атмосферном воздухе (0,02, р<0,05), слабой силы между кобальтом в волосах и кобальтом (подвижная форма) в почве (0,13, р<0,05) (Рисунок 3). Установленные корреляционные связи между металлами в объектах окружающей среды и биосредах здорового населения обосновывают закономерности формирования микроэлементного дисбаланса в условиях высокого многосредового антропогенного воздействия.

При изучении особенностей микроэлементного состава волос у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом установлено, что содержание кадмия достоверно выше (р<0,05), а содержание эссенциальных микроэлементов - медь, цинк железо достоверно (р<0,05) ниже чем у здорового населения. Стоит отметить, что у больных ХЛЛ содержание в волосах свинца, кадмия, марганца, никеля превышает референтные и региональные значения (р<0,05), а уровень цинка в волосах больных ниже в три раза (р<0,05) (Таблица 8). Корреляционный анализ показал, что первичная заболеваемость ХЛЛ имеет положительную связь с содержанием хрома во всех объектах среды обитания, для хрома в питьевой воде R=0,41, том числе и с содержанием хрома в биосредах организма. Заболеваемость ХЛЛ имеет положительную связь с медью во всех факторах окружающей среды, максимальная связь установлена с концентрацией меди в почве (R=0,42) и питьевой воде (R=0,32), а также с содержанием меди в биосредах (R=0,20). Заболеваемость лейкозом достоверно положительно связана с концентрацией свинца во всех изученных объектах среды, самая высокая связь установлена для питьевой воды (R=0,50) и почвы (подвижная форма) (R=0,41). Заболеваемость хроническим лимфоцитарным лейкозом имеет



статистически значимую положительную связь с концентрацией свинца и отрицательную связь средней силы с содержанием цинка в почве (подвижные формы) и селена в питьевой воде.

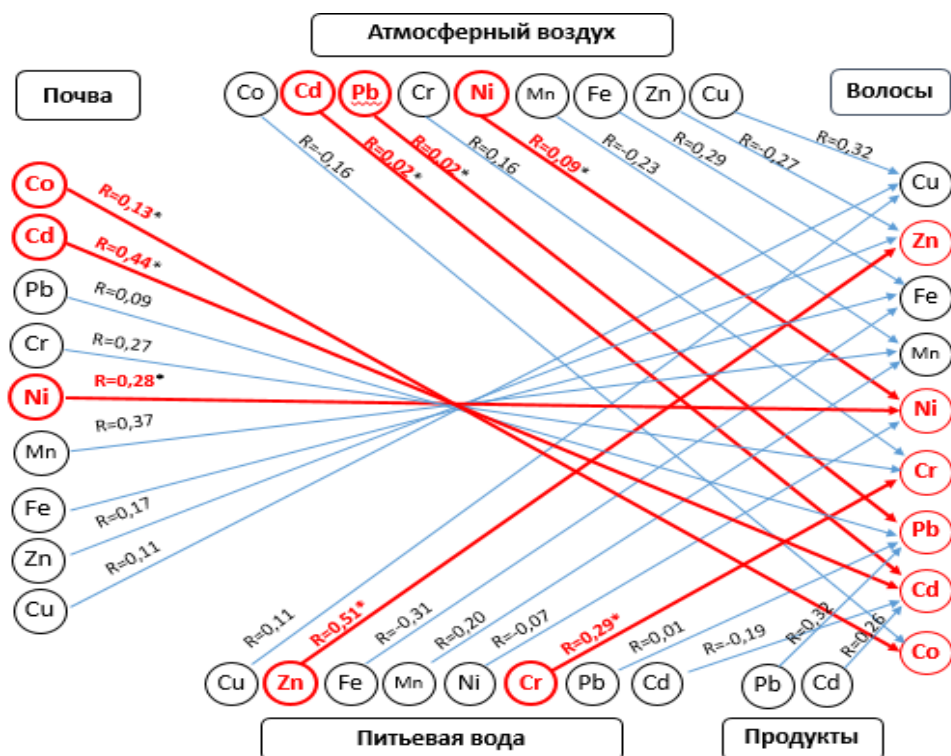


Рисунок 3 – Связь металлов в окружающей среде с содержанием микроэлементов в биосредах здорового населения (Спирмена R), (\* - p < 0,05)

Установлено что приоритетными средами, определяющими формирование заболеваемости ХЛЛ, являются питьевая вода и почва, в которых содержание металлов, а именно – свинца, меди, хрома никеля и кадмия может выступать в роли маркеров экспозиции. Дефицит селена и цинка в объектах среды обитания, можно рассматривать как прогностический критерий (маркер) риска развития хронических лимфолейкозов (Рисунок 4).

В качестве прогностических моделей для интегрального показателя заболеваемости ХЛЛ были определены приоритетные прогностические критерии (загрязнение среды обитания металлами), оказывающие влияние на заболеваемость. Модель множественной регрессии относится к прямым моделям, определяющим заболеваемость ХЛЛ, поскольку позволяет прогнозировать по изменениям факторов среды обитания.

Всего было определено три модели: первая - определяла связь заболеваемости с металлами в объектах среды обитания, вторая - с содержанием микроэлементов в биосредах организма и третья модель, учитывающая концентрацию металлов в объектах среды обитания и содержание микроэлементов в биосредах.

При определении модели множественной регрессии прогноза заболеваемости ХЛЛ в зависимости от экспозиции металлами объектов среды обитания на исследуемых территориях и микроэлементного состава волос получено следующее уравнение: 
$$Y = -1,94 + 18,35 \times x_1 - 231430,94 \times x_2 - 0,77 \times x_3 + 0,103 \times x_4 + 109307,95 \times x_5 - 212,65 \times x_6 - 12,32 \times x_7 + 0,03 \times x_8 + 0,37 \times x_9 + 1,21 \times x_{10} + 7,99 \times x_{11} + 17,06 \times x_{12} + 0,18 \times x_{13}$$
 ( $R^2 = 0,97$ ) (Таблица 9)

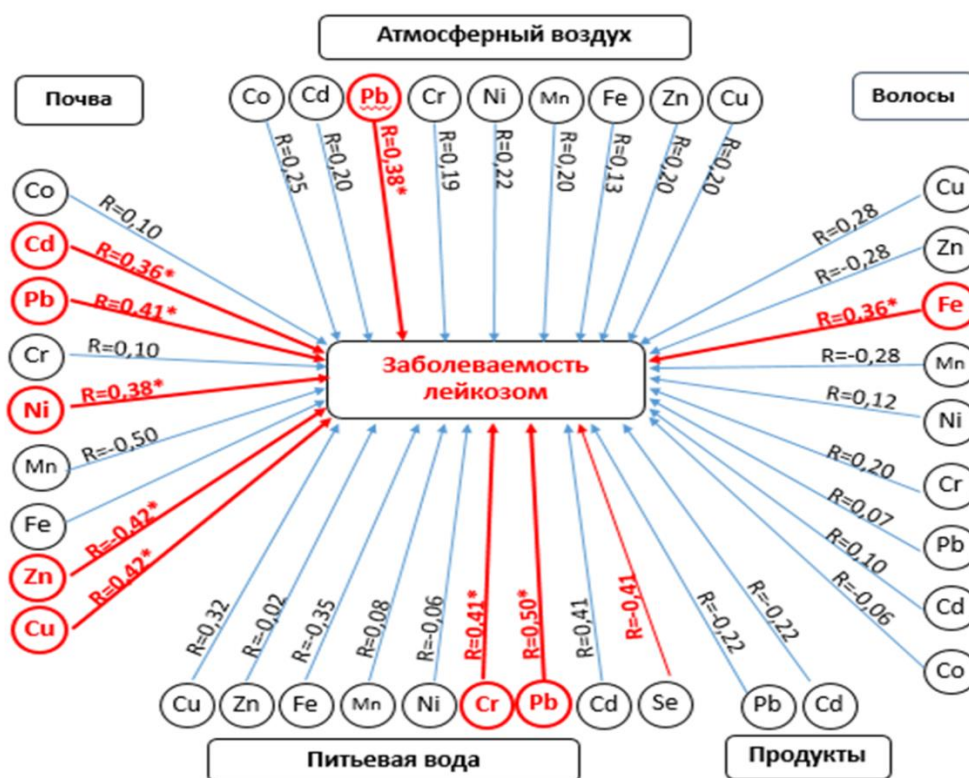


Рисунок 4 – Связь заболеваемости хроническим лимфоцитарным лейкозом с металлами в окружающей среде и микроэлементами в биосредах (Спирмена R), (\* -  $p < 0,05$ )

Таблица - 9 Переменные, включенные в уравнение множественной регрессии

Пер.	Значение	Пер.	Значение	Пер.	Значение
Y	Заболеваемость	x5	Ni (воздух)	x10	Cu (волосы)
x1	Ni (почва, подвижная форма)	x6	Zn (питьевая вода)	x11	Ni (волосы)
x2	Co (атмосферный воздух)	x7	В (питьевая вода)	x12	Cr (волосы)
x3	Mn (почва, валовая форма)	x8	Ni (почва, валовая форма)	x13	Mn (волосы)
x4	Cr (почва, валовая форма)	x9	Fe (волосы)		

Модель прогноза заболеваемости в зависимости от экспозиции металлами с факторами окружающей среды и микроэлементного состава волос в совокупности, описывает 97% дисперсии признака (заболеваемость хроническим лимфоцитарным лейкозом). Модель прогноза заболеваемости ХЛЛ в зависимости от содержания только микроэлементов в волосах описывает 89% дисперсии признака; учитывающая только загрязнение окружающей среды металлами - 94 %.

Следует отметить, что из 13 показателей, на основе которых строился прогноз заболеваемости ХЛЛ, 5 отражают содержание микроэлементов в волосах, 4 характеризуют загрязнение металлами почвы и по 2 переменных, отражают загрязнение питьевой воды и атмосферного воздуха. Таким образом, приоритетными веществами в объектах среды обитания, влияющими на формирование заболеваемости ХЛЛ, являются: Ni (почва, подвижная форма), Co (атмосферный воздух), Mn (почва, валовая форма), Cr (почва, валовая форма) Ni (атмосферный воздух), Zn (питьевая вода), В (питьевая вода), Ni (почва, валовая форма), а маркерами экспозиции являются Fe, Cu, Ni, Cr, Mn. Стоит отметить, что никель, кобальт и хром являются металлами, обладающими канцерогенным эффектом.

Найденные связи и закономерности доказывают, что микроэлементы в биосредах являются маркерами экспозиции, позволяющими определять, как уровень антропогенного

воздействия, так и прогнозировать вероятность наступления негативных последствий для здоровья населения.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что среднемноголетний показатель первичной онкологической заболеваемости в Оренбургской области превышает значение по России и ПФО. По результатам ранжирования и кластерного анализа определены территории Оренбургской области разнородные по уровню онкологической заболеваемости и смертности. Идентифицированы территории, вошедшие в отдельный кластер с уровнем онкопатологии, превышающим 1,5-2 раза среднеобластное значение (сельская территория – Шарлыкский район, моногород с градообразующим промышленным предприятием - Медногорск) и территории с уровнем онкопатологии в 1,5-2 раза ниже среднеобластного значения (Сельская территория Домбаровского района) для дальнейшей оценки многосредовой экспозиции и рисков здоровью населения.

2. На территориях с высоким уровнем онкопатологии (территории наблюдения) установлено, что в моногороде наиболее высокий уровень суммарной многосредовой экспозиции (атмосферный воздух, питьевая вода, продукты питания) металлами - 1,07 мг/кг\*сутки, где экспозиция металлами-канцерогенами (мышьяк, свинец, хром, никель, кадмий, кобальт) составляет 0,08 мг/кг\*сутки, на сельской территории наблюдения суммарная экспозиционная доза металлами составляет 0,25 мг/кг\*сут., а доза металлов-канцерогенов 0,048 мг/кг\*сут., что в 2,5 раза выше ( $p \leq 0,05$ ), чем на территории сравнения.

3. Установлено, что территория наблюдения (моногород) характеризуется неприемлемым для населения и профессиональных групп уровнем суммарного канцерогенного риска  $CR_{sum}$   $6,67E-03$ , который на 87% обусловлен экспозицией металлами ( $5,84E-03$ ). Неприемлемый уровень канцерогенного риска -  $CR_{sum}$   $5,28E-03$  определен для территории наблюдения (село), где 83% обусловлено экспозицией металлами ( $4,32E-03$ ). Для территории сравнения установлен предельно допустимый уровень суммарного канцерогенного риска ( $CR_{sum}$   $1,35E-04$ ). Неканцерогенный риск на иммунную систему и кровь на территориях наблюдения в 1,5-2 раза достоверно выше ( $p \leq 0,05$ ).

4. Доказано, что комплексная многосредовая экспозиция ксенобиотиками на территориях с высоким уровнем онкологической заболеваемости приводит к формированию микроэлементного дисбаланса в биосредах у населения, который проявляется повышенным содержанием токсичных микроэлементов – свинца, кадмия и пониженным содержанием эссенциальных микроэлементов – цинка, марганца и хрома. Установлено, что у больных хроническим лимфоцитарным лейкозом формирование микроэлементного дисбаланса имеет аналогичные закономерности, схожие с микроэлементным дисбалансом в условиях многосредовой экспозиции ксенобиотиками на территориях с высоким уровнем онкологической заболеваемости.

5. По результатам математического моделирования выявлены статистически значимые причинно-следственные связи экспозиции металлов в биосредах и объектах окружающей среды с идентифицированными маркерными показателями экспозиции при хроническом лимфоцитарном лейкозе: железо, медь, никель, хром и марганец в биосредах.

6. Разработана научно-обоснованная регрессионная модель прогноза заболеваемости хроническими лимфоцитарными лейкозами у населения в зависимости от многосредовой экспозиции ксенобиотиками, ассоциированной с приоритетными маркерами в биосредах населения, которая описывает 97% дисперсии признака, что свидетельствуют о достоверности выявленных связей критериев прогнозирования онкозаболеваемости.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

По итогам проведенных исследований и литературных данных предложен ряд рекомендаций для органов и организаций Роспотребнадзора, органов государственной власти и органов местного самоуправления, для научных организаций гигиенического профиля и для населения Оренбургской области:

- проводить эпидемиологическую оценку онкологической заболеваемости, в том числе ЗНО кроветворной, лимфоидной и родственных им тканей на внутрорегиональном уровне;

- проводить оценку канцерогенного и неканцерогенного рисков здоровью населения и информировать органы государственной власти, местного самоуправления и экспонируемого населения о неприемлемых уровнях риска для здоровья населения;

- в системе социально-гигиенического мониторинга проводить биомониторинг металлов и других ксенобиотиков как в объектах среды обитания, так и в биоматериалах населения;

- разработать систему профилактических мероприятий онкологической заболеваемости в условиях многосредовой экспозиции ксенобиотиками;

- включить в процесс обучения изучение влияния комплексного действия ксенобиотиков на формирование онкологической заболеваемости.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты исследования позволяют определить основные перспективы их развития в части дальнейшей разработки и совершенствования методов прогнозирования онкологической заболеваемости и минимизации рисков здоровью населения в условиях многосредовой экспозиции ксенобиотиками с использованием данных о маркерах экспозиции в биосредах.

## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### *В научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России*

1. Гигиеническая оценка атмосферного воздуха и неканцерогенного риска для здоровья населения, проживающего на приграничных территориях» / В.М. Боев, **Е.А. Кряжева**, Л.Х. Кудусова, Д.А. Кряжев, С.В. Перепелкин // Здоровье населения и среда обитания. – 2019. – № 3 (312). – С. 29-35.

2. Гигиеническая оценка риска здоровью населения при комбинированном пероральном поступлении тяжелых металлов / В.М. Боев, **Е.А. Кряжева**, Д.Н. Бегун, Е.Л. Борщук, Д.А. Кряжев // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 35-43.

3. Сравнительная гигиеническая оценка канцерогенного риска здоровью населения, проживающего на территориях с различным уровнем заболеваемости раком молочной железы / В.М. Боев, **Е.А. Кряжева**, И.К. Бектяшева, Д.В. Щелушкина, Д.А. Кряжев // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 4 (172). – С. 9-13.

### *В других изданиях*

4. **Кряжева, Е.А.** Гигиеническая оценка неканцерогенного риска на органы и системы при воздействии химических факторов окружающей среды / Е.А. Кряжева, В.М. Боев, Д.А. Кряжев // Аспирантский вестник Поволжья. – 2017. – № 1-2. – С.193-198.

5. Реакция иммунной системы и лимфоидной ткани на воздействие химических факторов окружающей среды / В.М. Боев, Д.А. Кряжев, В.В. Суменко, **Е.А. Кряжева**, А.И. Смолягин // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С.10. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26555>.

6. **Кряжева, Е.А.** Гигиеническая оценка антропогенного загрязнения крупного промышленного города / Е.А. Кряжева, В.М. Боев, Д.А. Кряжев // Альманах молодой науки. – 2016 – № 4. – С. 3-7.

7. **Кряжева, Е.А.** Гигиеническая оценка приграничных территорий Оренбургской области с Башкортостаном с оценкой онкологической заболеваемости / Е.А. Кряжева, Н.Н. Бикбаева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2017. – № 3 (Пр. 1). – С. 374-379.

8. **Кряжева, Е.А.** Гигиеническая оценка качества питьевой воды, потребляемой населением города Оренбурга / Е.А. Кряжева, В.М. Боев, Д.А. Кряжев // Альманах молодой науки. – 2018. – № 3. – С. 3-8.

9. Гигиеническая оценка качества питьевой воды г. Новотроицка с оценкой риска здоровью населения / Д.А. Кряжев, М.В. Боев, **Е.А. Кряжева**, И.К. Бектяшева, Д.В. Щелушкина // Альманах молодой науки. – 2018. – №4. – С. 3-9.

10. Оценка химического канцерогенного воздействия ксенобиотиков, поступающих пероральным путем, и рак мочевого пузыря / **Е.А. Кряжева**, В.М. Боев, Д.А. Кряжев, Е.К. Савина // Окружающая среда и здоровье. Гигиена и экология урбанизированных территорий: материалы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых и специалистов, посвященной 85-летию ФГБУ «НИИ ЭЧ и ГОС ИМ. А.Н. Сысина» Минздрава России. Под редакцией академика РАН Ю.А. Рахманина. – 2016. – Москва. – С. 277-281.

11. Канцерогенные и неканцерогенные риски здоровью населения, проживающего на территориях с различной антропогенной нагрузкой, при аэрогенном воздействии ксенобиотиков / **Е.А. Кряжева**, В.М. Боев, Д.А. Кряжев // Окружающая среда и здоровье. Гигиена и экология урбанизированных территорий: материалы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых и специалистов, посвященная 85-летию ФГБУ «НИИ ЭЧ и ГОС ИМ. А.Н. Сысина» Минздрава России Под ред. академика РАН Ю.А. Рахманина – 2016. – Москва. – С. 281-286.

12. Гигиеническая оценка канцерогенного риска от ксенобиотиков, содержащихся в питьевой воде, и заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря на территориях с различной антропогенной нагрузкой / **Е.А. Кряжева** // Молодые учёные – от технологий XXI века к практическому здравоохранению: материалы научно-практической конференции с международным участием – 2016. – Самара. – С. 186-188.

13. Боев, В.М. Гигиеническая оценка антропогенного загрязнения окружающей среды и заболеваемость лимфомами / В.М. Боев, **Е.А. Кряжева**, Д.А. Кряжев // Современные методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека: материалы Международного форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды, посвященного 85-летию ФГБУ «НИИ ЭЧ и ГОС им. А.Н. Сысина» Минздрава России Под редакцией академика РАН Ю.А. Рахманина. – 2016. – Москва. – Том 1. – С.102-104.

14. Кряжев, Д.А. К вопросу о региональном трансграничном переносе атмосферных загрязнений и влиянии их на здоровье населения / Д.А. Кряжев, В.М. Боев, **Е.А. Кряжева** // Альманах молодой науки. – 2017. – №2. – С.3-9.

15. **Кряжева Е.А.** Суммарное загрязнение факторов окружающей среды и заболеваемость лейкозами // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины: тезисы докладов XVIII Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием – 2017 – Владивосток. – С. 39-41.

16. **Кряжева Е.А.** Гигиеническая оценка атмосферного воздуха районов Оренбуржья, граничащих с Самарской областью // Исследования молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны: материалы научно-практической конференции с международным участием. – 2017 – Самара. – С. 155.

17. Вероятностная оценка загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными частицами пыли PM10 в Оренбургской области / В.М. Боев, А.А. Неплохов, **Е.А. Кряжева**,

Д.А. Кряжев // Экологические проблемы современности: выявление и предупреждение неблагоприятного воздействия антропогенно детерминированных факторов и климатических изменений на окружающую среду и здоровье населения: материалы международного Форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды. – 2017. – М., – С.59-61.

18. Оценка состояния атмосферного воздуха приграничных территорий Оренбургской области с Республикой Казахстан по суммарному коэффициенту загрязнения / **Е.А. Кряжева**, Е.К. Шаров // Фундаментальная наука в современной медицине: сб. материалов сателитной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Минск. – 2018. – С.245-248.

19. Анализ связи заболеваемости лимфомами в Оренбургской области с загрязнением факторов окружающей среды / **Е.А. Кряжева**, В.М. Боев // Медицина будущего: от разработки до внедрения: сб. материалов II Международного молодежного научно-практического форума – Оренбург. – 2018. – С.137-138.

20. **Кряжева Е.А.**, Шаров Е.К. Гигиеническая оценка приграничных территорий Оренбургской области с Республикой Казахстан с оценкой онкологической заболеваемости [Текст] // Сб. материалов LVIII научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 60-летию Студенческого научного общества Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова – Актобе. – 2018. – С. 67-70.

21. **Кряжева Е.А.**, Шаров Е.К. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения, проживающего на приграничных территориях с Казахстаном [Текст] // Сборник 72-й Межвузовской итоговой научной студенческой конференции с международным участием – Челябинск. –2018 – С. 251.

22. Гигиеническая оценка состояния атмосферного воздуха г. Оренбурга с оценкой риска здоровью населения / **Е.А. Кряжева**, В.М. Боев, Д.А. Кряжев, Л.М. Тулина // Альманах молодой науки. – 2018 – № 1 – С. 3-15.

23. **Кряжева Е.А.**, Насырова Ж.С., Султанова Н.М. Анализ канцерогенного риска от веществ, содержащихся в атмосферном воздухе на приграничных территориях с Республикой Казахстан с оценкой заболеваемости населения [Текст] // Сборник материалов LVIX научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием, посвященной 60-летию Студенческого научного общества Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова – Актобе. –2019. – С. 425-429.

24. Комплексная гигиеническая оценка факторов окружающей среды моногорода-территории с высоким уровнем антропогенной нагрузки [Текст] / **Е.А. Кряжева**, В.М. Боев, Л.А. Бархатова, Д.А. Кряжев, М.В. Боев // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: сб. материалов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием – Пермь. – 2019 – С.160-164.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ГН – гигиенический норматив;  
ГОСТ – государственный стандарт;  
ЗНО – злокачественные новообразования;  
МР – методические рекомендации;  
МУК – методические указания;  
ПДК – предельно-допустимая концентрации;  
РФ – Российская Федерация;  
СанПиН – санитарно-эпидемиологические правила и нормы;  
СГМ – социально-гигиенический мониторинг;  
ТР ТС – Технический Регламент Таможенного Союза;  
ФБУЗ – федеральное бюджетное учреждение здравоохранения;  
ФГБОУ ВО – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования;  
ХЛЛ – хронический лимфолейкоз;  
CR – канцерогенный риск;  
PCR – популяционный канцерогенный риск;  
TCR – суммарный канцерогенный риск.

**Кряжева Елена Александровна**

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ  
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У НАСЕЛЕНИЯ В  
УСЛОВИЯХ МНОГОСРЕДОВОЙ БИОЭКСПОЗИЦИИ МЕТАЛЛАМИ**

**14.02.01** - гигиена

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

---

Подписано в печать 24.03.2020 г.  
Бумага офсетная. Гарнитура Times.  
Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 1,5.  
Тираж 100 экз. Заказ № \_\_/2020.

---

Отпечатано с готового оригинал макета.  
И.П. Твердохлеб О.Ю. (Фирма «Копицентр»)  
ИНН 560900423970  
Адрес: 460000, г.Оренбург, ул. Комсомольская, 7  
Тел.:8(3532) 7777-88,774-000