

На правах рукописи



Карманова Дарья Сергеевна

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ
С ЗАГРЯЗНЕНИЕМ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ХЛОРООРГАНИЧЕСКИМИ
СОЕДИНЕНИЯМИ**

3.2.1. Гигиена

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь 2022

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

Научный руководитель:

Боев Михаил Викторович - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей и коммунальной гигиены федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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 «___» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.040.02 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, д. 26).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.fcrisk.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, д. 26), с авторефератом на сайтах www.fcrisk.ru и www.vak.minobrнауки.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент



Землянова Марина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Неинфекционные заболевания (НИЗ) выступают актуальной проблемой современности и на протяжении последних двух десятилетий представляются одними из основных причин смерти в Российской Федерации (РФ) (Четверкина К.В., 2015; Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г., 2019), ассоциированными с загрязнением среды обитания (Рахманин Ю.А. 2008-2016; Зайцева Н.В., Май И.В., 2020). Большое количество исследований свидетельствуют о наличии связи между неблагоприятным влиянием химических соединений и нарушениями состояния здоровья населения (Кацнельсон Б.А., 2010; Ракитский В.Н. и соав., 2016-2019; Лужецкий К.П. и соав., 2014-2018; Четверкина К.В. и соав., 2018).

Из числа факторов химической природы серьезную угрозу для состояния здоровья населения представляют хлорорганические соединения (ХОС), формирующие загрязнение питьевой воды (Лужецкий К.П. и соав., 2015-2020; Четверкина К.В., Сбоев А.С., 2016). По итогам ранее проведенных исследований о влиянии потребления питьевой воды, содержащей ХОС (Акайзина А.Э., 2014), показан вклад водного фактора в развитие повышенного риска здоровью населения (Красовский Г. Н. и соав., 2006; Зайцева Н. В., Клейн С. В., 2009; Эльпинер Л.И., 2017). Существующие особенности химического загрязнения среды обитания создают предпосылки необходимости не только регулярного мониторинга с оценкой риска здоровью, но и дополнительного изучения молекулярных механизмов влияния химических веществ, находящихся в диапазоне подпороговых доз (Долгих О.В. и соав., 2016). Поэтому актуальными выступают экспериментальные работы, направленные на моделирование условий воздействия малых доз химических веществ с экстраполяцией результатов на население.

Большинство сведений отечественных и зарубежных ученых о влиянии ХОС на здоровье населения основаны на данных эпидемиологических исследований (Cave M., Brock G., 2010; Байдина А.С. и соав., 2013). Экспериментальные работы в основном касаются вопросов воздействия высоких концентраций (Vandenberg L.N. et al., 2007), при этом мало изучены механизмы, посредством которых химические загрязнители реализуют эффекты, направленные на нарушения метаболизма, в условиях концентраций ниже предельно-допустимой концентрации (ПДК) (Синицына О.О. и соав., 2012).

Таким образом, до настоящего времени проблема формирования системных метаболических нарушений в условиях перорального воздействия малых доз ХОС остается недостаточно изученной.

Степень разработанности темы исследования. Многие исследования российских и зарубежных ученых, направленные на изучение распространенности нарушений основных видов обмена, отражают их непрерывный рост (Богданова В.Д. и соав., 2020; Blüher M., 2019).

Особую актуальность проблема развития метаболических нарушений и особенности ее распространения представляет для населения, связанного с пероральным воздействием ХОС (Милуков А.В. и соав., 2019; Wee S.Y., Aris A.Z., 2017). Следует отметить, что влияние ХОС на организм изучают при поступлении в количествах, значительно превышающих ПДК, и недостаточно информации о влиянии малых доз и механизмах их воздействия на состояние здоровья населения (Casals-Casas C., Desvergne B., 2011; Lee D-H. et al., 2011; Vandenberg L.N. et al., 2012; Heindel J.J. et al., 2017). Остаются малоизученными закономерности развития метаболических нарушений, отсутствует достаточный перечень биохимических показателей в условиях поступления малых доз ХОС в организм. Внимание заслуживает экспериментальное моделирование системных метаболических нарушений в организме в условиях экспозиции подпороговых доз ХОС.

Цель исследования: провести гигиенический анализ и оценку риска развития метаболических нарушений, ассоциированных с загрязнением питьевой воды ХОС.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный гигиенический анализ санитарно-эпидемиологической ситуации на территориях (на примере Оренбургской области) с учетом показателей кластерного анализа и заболеваемости населения по классу «болезни эндокринной системы».
2. Выполнить оценку риска здоровью населения, связанного с загрязнением воды централизованных систем питьевого водоснабжения (ЦСПВ) ХОС.
3. Установить причинно-следственные связи заболеваемости населения по классу «болезни эндокринной системы» с содержанием в воде ЦСПВ ХОС.
4. В эксперименте установить особенности метаболических нарушений в условиях хронической экспозиции подпороговых доз ХОС (на примере 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты) на фоне дополнительно вводимого в пищевой рацион жира.
5. Обосновать систему биохимических показателей метаболических нарушений при воздействии подпороговых доз ХОС, поступающих с питьевой водой в условиях эксперимента на фоне дополнительно вводимого в пищевой рацион жира (на примере 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты).

Научная новизна. Дана сравнительная гигиеническая оценка содержания в воде ЦСПВ ХОС территорий Оренбургской области возможно опасных в отношении формирования риска развития нарушений метаболизма.

Показано, что в условиях перорального поступления ХОС, не превышающих гигиенический показатель, формируется приемлемый уровень неканцерогенного риска.

Определены причинно-следственные связи зависимости заболеваемости населения по классу «болезни эндокринной системы» с содержанием в воде ЦСПВ ХОС.

Установлены особенности метаболических нарушений в условиях хронической экспозиции подпороговых доз ХОС (на примере 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты) на фоне дополнительно вводимого в пищевой рацион жира, характеризующиеся: высокими концентрациями лептина в сыворотке крови; повышением содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови и тканях, отражающих активацию процессов окисления; снижением активности антиоксидантных ферментов; развитием гиперхолестеринемии с одновременным снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также более высоким уровнем триацилглицеринов (ТАГ).

Обоснована система биохимических показателей метаболических нарушений, ассоциированная с хроническим поступлением подпороговых доз 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на фоне дополнительных жиров в условиях экспериментальной модели: набор массы тела животных, увеличение содержания жировой ткани в организме, высокие концентрации маркера ожирения (лептина), активация процессов ПОЛ, развитие гиперхолестеринемии и дислипидемии.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получены новые научные результаты о механизмах развития метаболических нарушений, об их особенностях в условиях хронической пероральной экспозиции подпороговых доз химическими факторами. Теоретическую значимость представляют новые знания о механизмах развития метаболических нарушений в условиях хлорорганического загрязнения с их подтверждением в экспериментальных моделях *in vivo*.

На основе установления зависимости заболеваемости населения и содержания ХОС в воде ЦСПВ, и экспериментального моделирования процессов рекомендована система биохимических показателей и критериев метаболических нарушений, обусловленных хроническим поступлением малых доз ХОС (на примере 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты).

Результаты исследования внедрены в практику и используются в работе ГБУЗ «Оренбургский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики» (акт внедрения от 11 февраля 2022 г.) и включены в программу учебного процесса на кафедре общей и коммунальной гигиены медико-профилактического факультета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (акт внедрения от 18.02.2022 г., №63-03-02-11-741).

Методология и методы диссертационного исследования. Методология диссертационного исследования основана на комплексном применении эпидемиологических, гигиенических, токсикологических и биохимических методов, проведены оценка риска и опасности возникновения заболеваемости населения по классу «болезни эндокринной

системы», кластеризация территорий, статистическая обработка данных и моделирование корреляционных зависимостей.

Положения, выносимые на защиту:

1. Установленные территориальные особенности заболеваемости населения по классу «болезни эндокринной системы» обусловлены уровнем антропогенного перорального воздействия ХОС, сопряженным с приемлемым неканцерогенным риском развития заболеваний со стороны критических органов и систем.

2. Пероральное поступление подпороговых доз ХОС, обуславливающих метаболические нарушения, является одним из эффективных индикаторов прогноза наступления неблагоприятных последствий для здоровья населения.

3. Общей закономерностью экспериментального моделирования метаболических нарушений в организме в условиях хронического поступления с питьевой водой подпороговых доз ХОС на фоне дополнительно введенного в рацион жира (на примере 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты) является развитие окислительного стресса, как одного из важнейших патогенетических механизмов, с последующей дисрегуляцией основных видов обмена.

4. Ранняя индикация метаболических нарушений, ассоциированных с водной экспозицией подпороговых доз ХОС, в условиях экспериментальной модели (на примере 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты), является приоритетным звеном в системе мер по профилактике дисбаланса основных видов обмена.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности определяется базой данных, внесенных в статистический анализ результатов измерений загрязнения питьевой воды ЦСПВ ХОС, биохимических показателей в условиях экспериментальной модели *in vivo*.

Степень достоверности определяется: 41 территорией Оренбургской области, 9 санитарно-гигиеническими показателями питьевой воды ЦСПВ, 1 нозологической единицей по МКБ-10, 3 показателями ожирения, 2 показателями оксидантного и 2 – антиоксидантного статусов в сыворотке крови и гомогенатах органов и тканей, 5 показателями липидного профиля и 3 показателями хемиллюминесценции, длительным периодом наблюдений (2006-2019 гг.), апробацией полученных результатов, представлением материалов на конференциях и форумах.

Основные положения диссертационной работы представлены и обсуждены на конференциях различного уровня: Международной научно-практической конференции «Инновационный центр развития образования и науки» (Ростов-на-Дону, 2014); Международном научно-практическом форуме студентов и молодых ученых, посвященного 70-

летию Оренбургской государственной медицинской академии (Оренбург, 2014); пятом Международном экологическом конгрессе, (Самара, 2015); Международной научно-практической конференции ««Фундаментальные и прикладные научные исследования: «Иноватика в современном мире»» (Уфа, 2019); X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Анализ риска здоровью - 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания (Пермь, 2020).

Работа апробирована на расширенном заседании проблемной комиссии 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 26.10.2021 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 статей в научных изданиях, входящих в перечень научных изданий, индексируемых в наукометрической базе данных Russian Science Citation Index, 2 статьи – в научных изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Личный вклад. Доля личного участия в процессе планирования, организации и проведения исследований по всем разделам работы составила 80 %. Автором работы полностью проведены формирование целей, задач, научной новизны, теоретической и практической значимости исследования, анализ фактического материала и обобщение результатов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, 3 глав собственных результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы. Список литературы включает 86 отечественных и 96 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 12-ю рисунками и 28-ю таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе описаны основные факторы риска окружающей среды, влияющие на формирование приоритетных НИЗ, на территории РФ и в мире. Изучены причинно-следственные связи антропогенной нагрузки с болезнями эндокринной систем.

Проведен анализ данных литературы о значении ХОС, в частности, гербицида 2,4-ДА, поступающих с питьевой водой ЦСПВ, в развитии метаболических нарушений. Большинство исследований направлены на изучение высоких доз и недостаточно изучено поступление доз в диапазоне подпороговых. Показано, что для понимания взаимосвязи между химическим

состоянием воды ЦСПВ и распространению лиц, страдающих метаболическими расстройствами, необходимо определение механизма воздействия в условиях экспериментальной модели, посредством которого реализуется негативное воздействие малых доз при пероральном поступлении.

Материалы и методы исследований представлены **во второй главе**.

Объект исследования – вода ЦСПВ, показатели первичной и общей заболеваемости по классу «болезни эндокринной системы» среди разных возрастных групп населения.

Предметом исследования являлись уровни загрязнения воды ЦСПВ в условиях хронического поступления, формирующие нарушения со стороны здоровья населения по классу «болезни эндокринной системы».

Анализ первичной и общей заболеваемости болезнями эндокринной системы населения Оренбургской области с 2006 по 2019 годы выполнен на основании сводных отчетов (статистическая форма №12).

Метод кластеризации выполнили по 2 показателям (41 муниципальное образование Оренбургской области):

- суммарное содержание ХОС в питьевой воде за 2006-2019 гг. (К сум. ХОС);
- вклад 2,4-Д в структуру суммарного загрязнения ХОС питьевой воды за 2006-2019 гг.

Результатом кластеризации является выделение 3 типов кластеров.

Гигиенический анализ питьевой воды ЦСПВ проводился по 9-м веществам в соответствии с ГН 2.2.5.1315-03; СанПиН 2.1.4.1074-01 (данные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Оренбургской области»).

В соответствии с Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду (Р 2.1.10.1920-04) проводили оценку риска здоровью населения.

Эксперименты выполнены в системе *in vivo*. Эксперимент был проведен на 148 крысах-самцах линии Вистар, масса которых в начале опыта составила 160-170 граммов, полученных из питомника филиал "Столбовая" (Московская область, Чеховский район, пос. Столбовая). Животные содержались в стандартных условиях.

Эксперименты проводились в соответствии с руководством по содержанию и использованию лабораторных животных. На проведение экспериментальных исследований было получено заключение локального этического комитета 01.10.2014 г. (протокол заседания Локального Этического Комитета ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России № 105).

На основании задач диссертационного исследования все животные были разделены на 4 группы: 1-ая группа – контроль. Животные второй группы с питьевой водой получали 2,4-ДА в концентрации 0,015 мг/л, что составляет 0,5 ПДК. 1ПДК в питьевой воде составляет 0,03 мг/л

(СанПиН 2.1.4.1074-01). Животным 3-ей группы в пищевой рацион вводили дополнительное количество липидов в виде маргарина «Россиянка» (сертификат соответствия С- RU.АЮ17.В.00694). Количество маргарина вводили с учетом увеличения суточной энергетической ценности рациона примерно на 10 %, чем в контроле. Животные четвертой группы получали с питьевой водой 2,4-ДА в концентрации, равной 0,5 ПДК, на фоне дополнительно вводимого в пищевой рацион жира.

Дозы рассчитывались относительно величины референтной дозы. Для 2,4-ДА – 0,005 мг/кг/день. У животных, получавших с питьевой водой 2,4-ДА, суточное поступление в организм данного гербицида составляло в среднем 0,3-0,4 мкг/кг. За 45 суток эксперимента животные получили примерно 14-18 мкг/кг 2,4-ДА, за 90 суток – 27-36 мкг/кг, а за 135 суток – 41-54 мкг/кг. Через 135 суток животных выводили из эксперимента, подвергая эвтаназии путем декапитации. Кровь и ткани животных использовали для биохимических исследований. У всех животных выделялся и взвешивался эпидидимальный жир (с двух придатков). На протяжении опыта, каждые 7 дней животных взвешивали. Через 135 суток животных брали, как описано выше, в эксперимент. После декапитации кровь собирали в пробирки с активатором свертывания (кремниевое напыление), центрифугировали 15 минут при 2400 об/мин. В сыворотке крови определяли уровень лептина методом иммуноферментного анализа. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) определяли по методу Placer Z., 1968. Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли по реакции его взаимодействия с 2-тиобарбитуровой кислотой (Ohkawa H., 1979). Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методу Сирота, 1999. Определение активности каталазы проводили методом Zuck H., 1963.

Определение концентрации общего холестерина (ОХС), ТАГ, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) осуществлялось в соответствии с инструкциями, предоставляемыми производителями наборов фирмы Roche (Switzerland).

Анализ данных проводился при помощи программы Statistica, R.10 и Microsoft Excel 2016. Различия считали достоверными при значениях $p \leq 0,05$: при нормальном распределении применяли t-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении – критерий Манна-Уитни (U). Были проведены корреляционный и регрессионный анализы. На этапе построения множественной регрессионной модели получено 1 уравнение.

На основании **первой задачи исследования** проведенный кластерный анализ по совокупности 2 показателей, установил 3 типа кластеров. Первый кластер составили 12 муниципальных образований области с самыми высокими показателями (Таблица 1). Второй - 11 территорий области.

Третий кластер составили 18 территорий с низким уровнем показателей кластеризации.

Таблица 1 – Анализ показателей кластеризации, (M±m)

Территория	Коэффициент суммарного содержания хлорорганических соединений	Доля 2,4-Д, %
1 Кластер (Тип 1)	0,56±0,05	7,87±0,63
2 Кластер (Тип 2)	0,53±0,04	2,62±0,22
3 Кластер (Тип 3)	0,39±0,01	0,14±0,001

Городской территорией наблюдения определен город Гай, где коэффициент суммарного содержания ХОС в питьевой воде 0,67 (6 ранговое место) и вклад 2,4-Д в структуру суммарного загрязнения ХОС в питьевой воде – 7,12 (7 ранговое место). Сельской территорией наблюдения определен Соль-Илецкий район, где коэффициент суммарного содержания ХОС – 0,43 (20 ранговое место) и вклад 2,4-Д в структуру суммарного загрязнения ХОС в питьевой воде – 12,1 (1 ранговое место). Территорией сравнения определён Кваркенский район, показатели кластеризации имеют минимальное значение - 0,11 (30 ранговое место) и 0,6 (26 ранговое место), соответственно. Результаты гигиенической оценки загрязнения показали отсутствие превышений ПДК содержания ХОС в воде ЦСПВ, которые оказывают неблагоприятное воздействие на развитие метаболических нарушений (Рисунок 1-3).



Рисунок 1 – Концентрации хлорорганических соединений в питьевой воде (доля ПДК), территория наблюдения город Гай



Рисунок 2 – Концентрации хлорорганических соединений в питьевой воде (доля ПДК), территория наблюдения Соль-Илецкий район

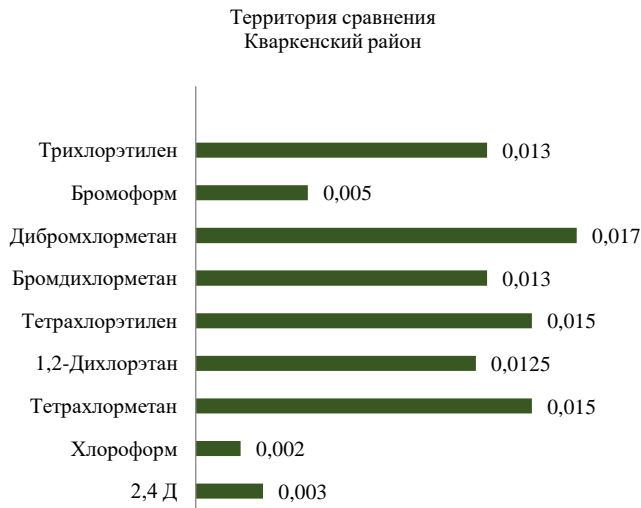


Рисунок 3 – Концентрации хлороорганических соединений в питьевой воде (доля ПДК), территория сравнения Кваркенский район

превышения по всем показателям (Рисунок 3). Оценка пероральной экспозиции ХОС показала, что территория наблюдения город Гай характеризуется самой высокой экспозицией 1,2-дихлорэтана для взрослого и детского населения (0,00013 и 0,00045 мг/кг*день), соответственно. На территории наблюдения Соль-Илецкий район повышенные значения экспозиции отмечены у 2,4-Д для детского населения (0,00025 мг/кг*день). Проведенная оценка пероральной экспозиции позволила перейти к решению **второй задачи исследования** - оценки риска здоровью. Этап идентификации опасности показал, что на выделенных территориях факторами риска развития метаболических нарушений являются 2,4-Д, хлороформ, тетрахлорметан, тетрахлорэтилен, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромформ и трихлорэтилен при поступлении с питьевой водой ЦСПВ. Анализ неканцерогенного риска для критических органов и систем, показал, что на территории наблюдения Соль-Илецкий район риск для эндокринной системы достоверно выше ($p \leq 0,05$) для взрослого населения в 4 раза, для печени и поджелудочной железы достоверно выше в 2 раза у взрослого и детского населения. Неканцерогенный риск для печени на территории наблюдения город Гай достоверно выше ($p \leq 0,05$) в 2 раза как у взрослого, так и детского населения. Стоит отметить, что рассчитанный риск на органы и системы соответствует санитарно-гигиеническим требованиям.

В рамках решения **третьей задачи исследования** при оценке заболеваемости болезнями эндокринной системы установлено, что в целом в Оренбургской области заболеваемость выше, чем РФ и Приволжском федеральном округе (ПФО). В Оренбургской области болезни эндокринной системы в общей структуре заболеваемости занимают 6 место (5,8%), в структуре первичной – 10 место (2,64%). Отмечается рост первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы в 2 раза (с 12,7 случаев на 1000 чел. до 23,1 случаев на 1000 чел.) среди

Оценка долевого вклада ХОС в загрязнение питьевой воды ЦСПВ на территории наблюдения город Гай показала, что приоритетными соединениями являются тетрахлорметан и 1,2-дихлорэтан (Рисунок 1). На территории наблюдения Соль-Илецкий район определено, что в питьевой воде приоритетными загрязнителями являются тетрахлорметан (38%), 1,2-дихлорэтан (32%) и 2,4-Д (13%), (Рисунок 2).

На территории сравнения Кваркенский район в питьевой воде отсутствовали

взрослого населения и общей заболеваемости среди детского населения (с 1490,5 до 3105,3 случаев на 100 тыс. населения). На территории наблюдения город Гай установлено достоверное превышение первичной заболеваемости в 3,5 раза среди подростков, по сравнению с территорией сравнения (Рисунок 6).

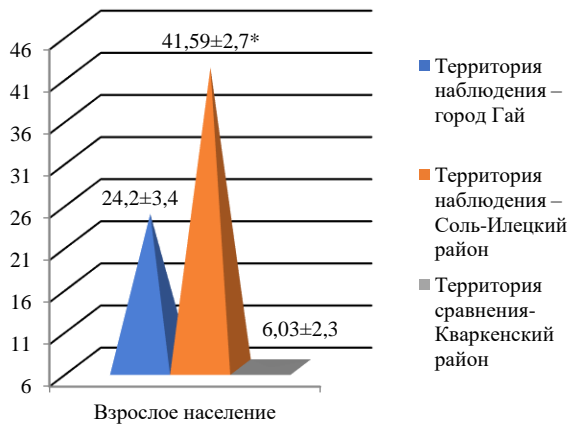


Рисунок 4 – Первичная заболеваемость взрослого населения (на 1000 населения). Примечание: достоверность различий с территорией сравнения *- $p \leq 0,05$

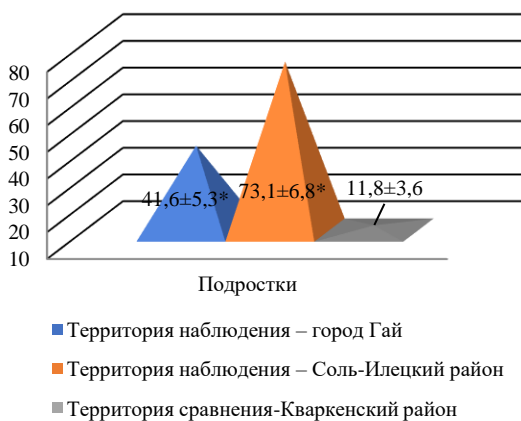


Рисунок 6 – Первичная заболеваемость детского населения (на 1000 населения, 15-17 лет). Примечание: достоверность различий с территорией сравнения *- $p \leq 0,05$

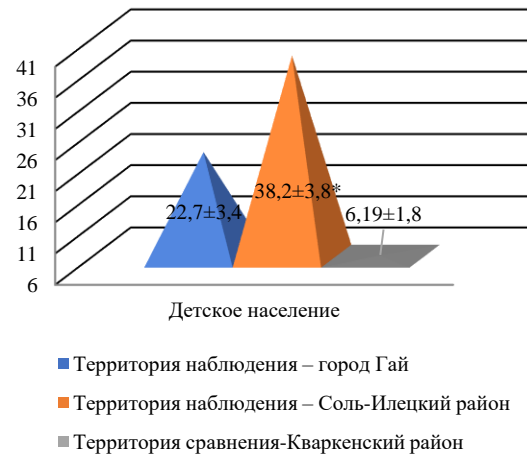


Рисунок 5 – Первичная заболеваемость детского населения (на 1000 населения). Примечание: достоверность различий с территорией сравнения *- $p \leq 0,05$

На территории наблюдения Соль-Илецкий район отмечается достоверное превышение первичной заболеваемости в 6-7 раз среди всех возрастных групп, относительно территории сравнения (Рисунок 4-6). Таким образом, на территориях наблюдения первичная заболеваемость болезнями эндокринной системы статистически значимо выше среди всех групп населения, при этом наиболее высокие различия отмечаются в подростковом возрасте.

Как показали результаты корреляции первичная заболеваемость болезнями эндокринной системы на 1000 взрослого и детского населения имеет связь (умеренной сил) с содержанием 2,4-Д в питьевой воде, для 2,4-Д в питьевой воде $R=0,47$ и $R=0,36$, $p \leq 0,05$, соответственно (территория наблюдения город Гай).

Первичная заболеваемость болезнями эндокринной системы на 1000 взрослого и детского населения имеет достоверную связь (умеренной и средней силы) с содержанием 2,4-Д в питьевой воде, $R=0,41$ и $R=0,61$, соответственно (территория наблюдения Соль-Илецкий район).

Общая заболеваемость болезнями эндокринной системы на 1000 взрослого населения имеет достоверную связь (умеренной и средней силы) с содержанием 2,4-Д ($R=0,31$) и хлороформом, максимальная связь установлена с концентрацией хлороформа в питьевой воде, $R=0,58$ (территория наблюдения город Гай).

Корреляционный анализ связи общей заболеваемости детского населения (0-14 лет) с концентрацией ХОС в питьевой воде ЦСПВ установил наличие статистически значимой корреляционной связи (средней силы) с содержанием 2,4-Д в питьевой воде (0,63), достоверные связи (умеренной силы) с концентрацией хлороформа и тетрахлорэтилена в питьевой воде, $R=0,43$ и $R=0,53$, соответственно (территория наблюдения город Гай).

Анализ корреляционных связей между общей заболеваемостью взрослого населения и содержанием ХОС в питьевой воде ЦСПВ на территории наблюдения Соль-Илецкий район показал ($p \leq 0,05$) связь (средней силы): 2,4-Д ($R=0,81$), тетрахлорметан ($R=0,61$), 1,2-дихлорметан ($R=0,77$) и тетрахлорэтилен ($R=0,63$).

Проведенный анализ корреляционных связей между общей заболеваемостью детского населения (0-14 лет) и концентрацией ХОС в питьевой воде на территории наблюдения Соль-Илецкий район установил связь ($p \leq 0,05$) (средней силы): 2,4-Д ($R=0,68$), тетрахлорметан ($R=0,50$), 1,2-дихлорэтан ($R=0,57$) и тетрахлорэтилен ($R=0,61$).

При моделировании и прогнозировании формирования нарушений эндокринной системы у населения в условиях экспозиции питьевой воды ХОС выведена регрессионная модель, характеризующая зависимость заболеваемости от уровней загрязнения ХОС питьевой воды ЦСПВ на территориях кластеризации, описываемая уравнением:

$$Y = 43,7 + 73874,4 \times X1^* + 2811,3 \times X2 + 5461,3 \times X3^* + 8344,1 \times X4^* - 2539,3 \times X5 + 215,2 \times X6 + 111,2 \times X7 - 1,2 \times X8 - 1199,3 \times X9 \quad (R^2=0,84)$$
, где Y – заболеваемость болезнями эндокринной системы; 2,4-Д (питьевая вода) - X1; хлороформ (питьевая вода) - X2; тетрахлорметан (питьевая вода) - X3; 1,2-дихлорэтан (питьевая вода) - X4; тетрахлорэтилен (питьевая вода) - X5; бромдихлорметан (питьевая вода) - X6; дибромхлорметан (питьевая вода) - X7; бромформ (питьевая вода) - X8; трихлорэтилен (питьевая вода) – X9. $R^2=0,84$.

В проведенных нами исследованиях на экспериментальной модели в условиях *in vivo* хроническое пероральное поступление с питьевой водой 2,4-ДА в дозах 18, 36 и 54 мкг/кг на 135-е сутки интоксикации приводило к метаболическим нарушениям (Рисунок 7-9), (**четвертая задача исследования**).

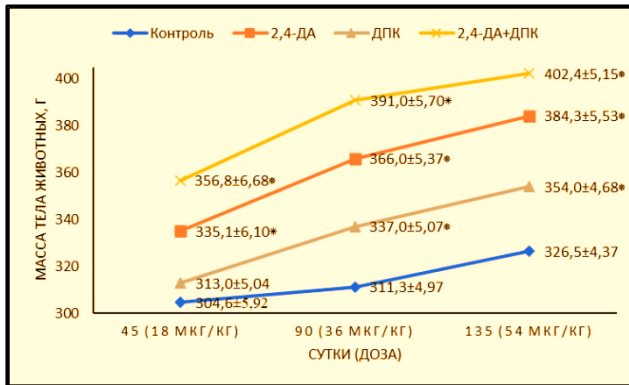


Рисунок 7 - Динамика массы тела животных, г. Примечание: в сравнении с контролем (*- $p \leq 0,05$)

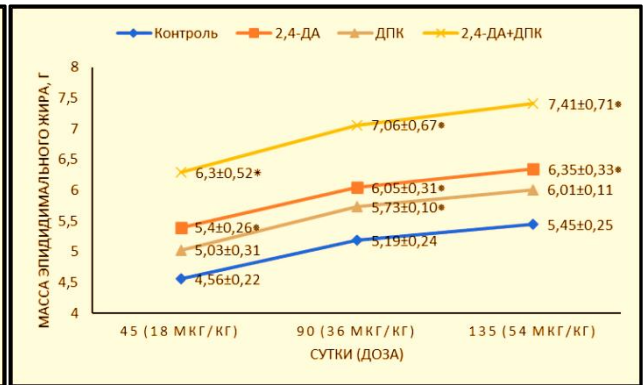


Рисунок 8 - Динамика массы эпидидимального жира животных, г. Примечание: в сравнении с контролем (*- $p \leq 0,05$)

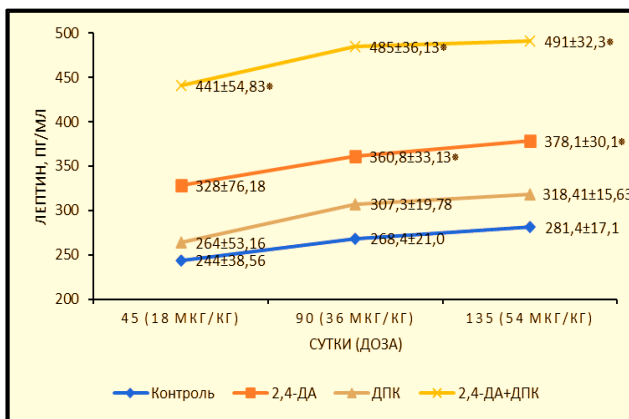


Рисунок 9 - Изменение концентрации лептина в сыворотке крови животных в условиях эксперимента, пг/мл. Примечание: в сравнении с контролем (*- $p \leq 0,05$)

У животных, получавших гербицид, прирост массы в течение всего периода опыта был более значительным, чем в контроле (Рисунок 7). В итоге масса на 45-е сутки (18 мкг/кг) эксперимента увеличилась в 2 раза от исходной и была на 10% выше ($p \leq 0,05$), чем у интактных животных. На 90 и 135-е сутки (36 и 54 мкг/кг) значение массы опытных крыс было на 55 и 58 грамм больше массы животных первой группы, соответственно.

У животных четвертой группы, увеличение массы в течение 45-ти суток (18 мкг/кг) был более выраженным, чем у животных других групп. В итоге, на 45-е сутки (18 мкг/кг) опыта масса животных этой группы была на 17% выше ($p \leq 0,05$), чем в контроле. Через 90 (36 мкг/кг) и 135 (54 мкг/кг) дней эксперимента масса животных этой группы была на 26% ($p \leq 0,05$) и 23% выше ($p \leq 0,05$), чем в контроле, соответственно. Из Рисунка 8 следует, что на 135-е сутки (54 мкг/кг) масса эпидидимального жира у животных 2-ой группы на 17% выше ($p \leq 0,05$), а у животных 4-ой группы на 36% ($p \leq 0,05$) выше контрольных значений. Пероральное поступление в организм 2,4-ДА в рассчитанных дозах способствовало увеличению содержания жировой ткани, которое было особенно выраженным при дополнительных жирах на всех сроках эксперимента. Были определены концентрации лептина в сыворотке крови экспериментальных животных, как биохимического показателя, отражающего общее содержание жировой ткани в организме. У животных 4-ой группы уровень лептина был выше в среднем на 80% ($p \leq 0,05$), чем в контроле, на всех сроках эксперимента (Рисунок 9). В целом, результаты данного этапа эксперимента показали, что поступление с питьевой водой хлорорганического гербицида в

дозах 18, 36 и 54 мкг/кг, оказывали умеренное обесогенное действие, развивающееся на фоне дисрапторного действия. Поскольку, как уже говорилось выше, одна из причин подобного эффекта может быть связана с явлением окислительного стресса, нами было изучено влияние 2,4-ДА, содержащегося в воде в количествах, значительно меньших безвредного уровня, на содержание ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов у животных. Результаты данного этапа исследования показали, что поступление гербицида в дозах 18, 36 и 54 мкг/кг приводили к активации процессов ПОЛ в организме животных, оцениваемому по уровню ДК и МДА (Рисунок 10,11).

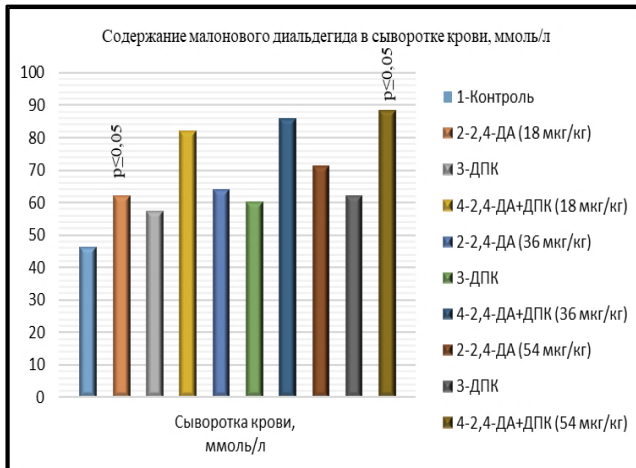


Рисунок 10 – Концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови, ммоль/л.

Примечание: в сравнении с контролем, ($p \le 0,05$)

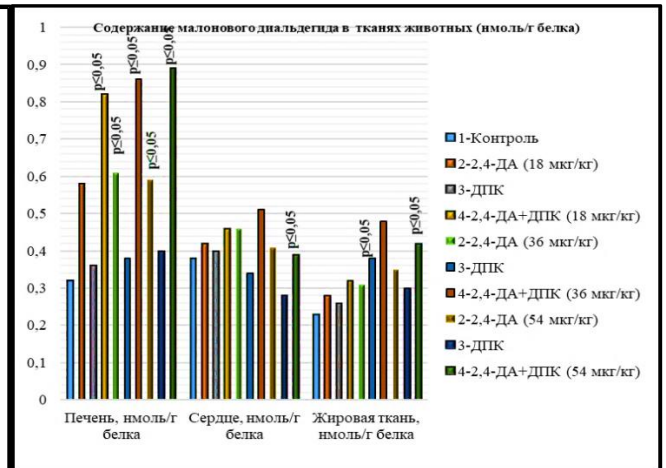


Рисунок 11 – Концентрация малонового диальдегида в гомогенатах тканей животных, нмоль/г белка.

Примечание: в сравнении с контролем, ($p \le 0,05$)

Содержание МДА увеличилось на 54% - 135-е сутки (54 мкг/кг) в сыворотке крови, в печени – на 91% - 90-е (36 мкг/кг) сутки ($p \le 0,05$), в сердце – на 21% - 90-е (36 мкг/кг) сутки и жировой ткани – на 52% - 135-е (54 мкг/кг) сутки, относительно интактных животных.

Повышение калорийности диеты на 10% не приводило к существенным изменениям на состояние процессов ПОЛ в тканях животных, но вместе с тем приводило к повышению концентрации МДА в сыворотке крови на 34% - 135-е (54 мкг/кг) сутки, в жировой ткани на 65% - на 90-е (36 мкг/кг) сутки, и к понижению в сердце на 26% - 135-е (54 мкг/кг) сутки, относительно 1-ой группы животных.

Во 2-ой группе животных концентрация ДК в сыворотке крови увеличилась на 26%, в печени – на 63%, а в сердце и жировой ткани – на 10%, чем в контроле, на 135-е сутки (54 мкг/кг) (Рисунок 12). В тоже время, повышение калорийности диеты в значительной степени потенцировало наблюдаемую под влиянием гербицида активность процессов ПОЛ в тканях животных. В итоге, на 135-е сутки (54 мкг/кг), содержание ДК и МДА в сыворотке крови в 1,7 и 1,9 раза ($p \le 0,05$), соответственно, выше, чем в контроле.

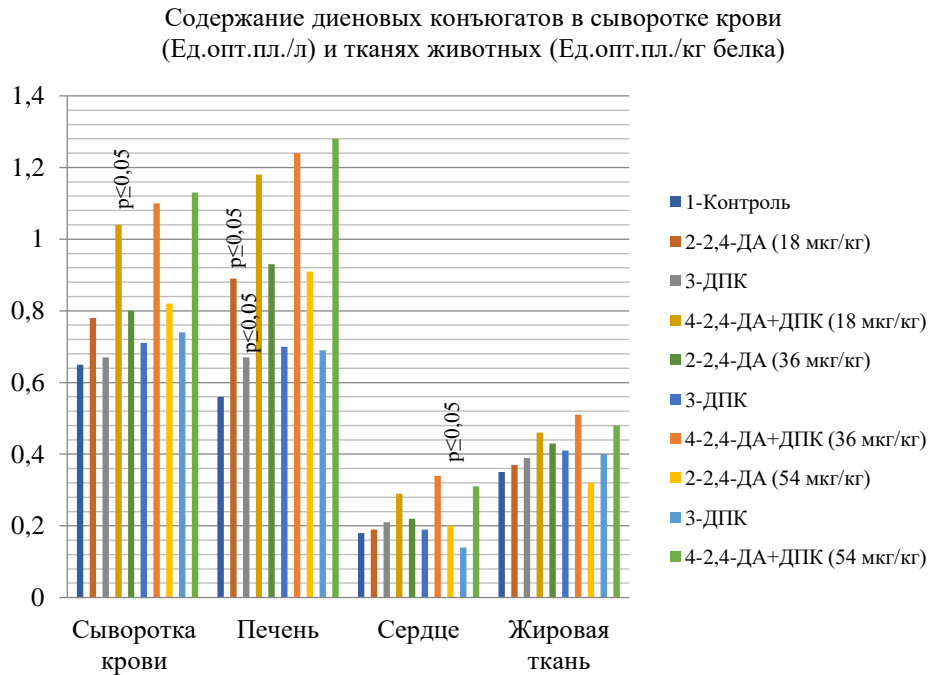


Рисунок 12 – Содержание диеновых конъюгатов в сыворотке крови (Ед.опт.пл./л) и тканях животных (Ед.опт.пл./кг белка). Примечание: достоверность различий относительно контроля, ($p \leq 0,05$)

Содержание ДК и МДА в печени в 2,3 и 2,8 раза ($p \leq 0,05$), соответственно, выше, чем у интактных животных. Содержание ДК и МДА в сердце в 1,7 и 1,1 раза выше ($p \leq 0,05$), соответственно, чем в контроле. Содержание ДК и МДА в жировой ткани в 1,4 и 1,8 раза выше ($p \leq 0,05$), соответственно, чем у интактных животных.

Поступление с питьевой водой в организм гербицида в подпороговых дозах приводило к снижению в лизате эритроцитов активности каталазы и СОД в 3 раза – 90-е сутки (36 мкг/кг) и в 4 раза – 135-е сутки (54 мкг/кг), соответственно, чем в контроле. Дополнительное количество нейтрального жира приводило к снижению активности антиоксидантных ферментов у 2-ой группы животных. Стоит отметить, что поступление с питьевой водой 2,4-ДА в дозах 18, 36 и 54 мкг/кг приводило с одной стороны, к увеличению интенсивности процессов ПОЛ, оцениваемой по содержанию в сыворотке крови и некоторых тканях животных ДК и МДА, а с другой стороны, к снижению активности антиоксидантных ферментов. Другими словами, содержание 2,4-ДА в воде в количествах, значительно меньших безвредного уровня, вызывали развитие окислительного стресса, которое носило генерализованный характер. Поступление данного гербицида на фоне незначительного повышения калорийности рациона у животных за счет увеличения жиров в большей степени потенцировало развитие окислительного стресса (**пятая задача исследования**).

Одним из важных последствий окислительного стресса, который вызывается различными факторами, являются нарушения липидного транспорта. На Рисунке 13 дана детальная оценка нарушений липидного обмена.

Из Рисунка 13 видно, что под влиянием 2,4-ДА на 45-е сутки (18 мкг/кг) эксперимента происходило увеличение ТАГ в сыворотке крови на 16,5%, а содержание ОХС на 12%, от уровня контроля.

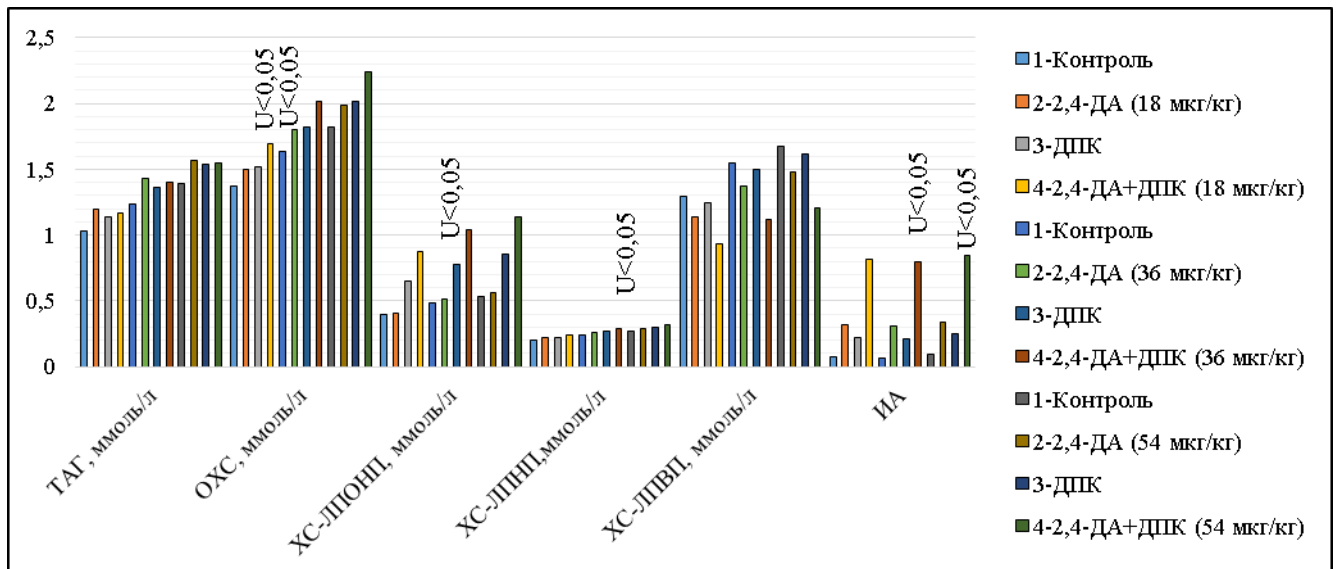


Рисунок 13 – Влияние 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на уровень холестерина и липидный спектр сыворотки крови животных, (Ме (Q25-Q75)). Примечание: достоверность различий относительно контроля ($U < 0,05$)

Содержание ХС–ЛПВП, наоборот, снижалось на 12% - 90-е сутки (36 мкг/кг). В итоге, индекс атерогенности, рассчитанный по формуле Фридвальда, увеличился более чем 1,5 раза, чем в контроле.

На фоне незначительного повышения калорийности пищевого рациона отмечалось увеличение содержания ОХС в сыворотке крови на 10,9%, при этом другие показатели липидного обмена существенно не отличались от контроля на всех сроках экспозиции. Наиболее выраженные изменения отмечались у животных 4-ой группы. Так, уровень ОХС в сыворотке крови был выше на 23%, чем в контроле, на 45, 90 и 135-е сутки (18, 36 и 54 мкг/кг).

Уровень ХС–ЛПВП, напротив, был ниже почти на 39% контрольных значений, на 45-е сутки (18 мкг/кг). Также отмечалось умеренное повышение ХС–ЛПНП в сыворотке крови животных на всех сроках экспозиции. В итоге индекс атерогенности (ИА) увеличился почти на 70%, относительно 1-ой группы животных.

В целом результаты экспериментального моделирования показали влияние сочетанного хронического поступления подпороговых доз с питьевой водой ХОС и нейтральных жиров (на примере 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты) на развитие метаболических нарушений. Подчеркнуто решающее значение окислительного стресса в индукции метаболических нарушений в организме под действием данного ксенобиотика. Доказано, что масса тела и жировой ткани, уровень лептина, концентрации МДА, ДК, СОД и каталазы в сыворотке крови и

тканях органов и липидный профиль являются биохимическими показателями в условиях экспозиции гербицида 2,4-ДА, содержащегося в воде в количествах, значительно меньших безвредного уровня.

ВЫВОДЫ

1. По результатам метода кластеризации выделены территории Оренбургской области, различающиеся по суммарному содержанию ХОС в питьевой воде и вкладу 2,4-Д в структуру суммарного загрязнения ХОС питьевой воды. Выделены территории, входящие в отдельный кластер с максимальным уровнем данных показателей (территории наблюдения город Гай и Соль-Илецкий район) и территория с низким уровнем (территория Кваркенский район).

2. На территории наблюдения город Гай приоритетными загрязнителями воды ЦСПВ являются тетрахлорметан и 1,2-дихлорэтан. На территории наблюдения Соль-Илецкий район установлено, что в питьевой воде основными загрязнителями являются тетрахлорметан (38%), 1,2-дихлорэтан (32%) и 2,4-Д (13%). Концентрации ХОС в воде ЦСПВ соответствовали санитарно-гигиеническим требованиям.

3. Установлено, что на территории с высоким уровнем показателей кластеризации (территория наблюдения город Гай), наиболее высокий уровень пероральной экспозиции 1,2-дихлорэтана для взрослого и детского населения (0,00013 и 0,00045 мг/кг*день) соответственно, на территории наблюдения Соль-Илецкий район максимальные значения воздействия характерны для 2,4-Д для детского населения (0,00025 мг/кг*день).

4. По результатам оценки неканцерогенного риска на территории наблюдения Соль-Илецкий район риск для эндокринной системы достоверно выше ($p \leq 0,05$) для взрослого населения в 4 раза, для печени и поджелудочной железы достоверно выше в 2 раза и для взрослого, и для детского населения, чем на территории сравнения. Рассчитанные риски на органы и системы соответствует санитарно-гигиеническим требованиям.

5. Выявление и параметризация зависимостей первичной и общей заболеваемости населения территорий Оренбургской области по болезням эндокринной системы от загрязнения воды ЦСПВ позволили определить основные факторы, оказывающие влияние на формирование риска – 2,4-Д, тетрахлорметан и 1,2-дихлорэтан в воде ЦСПВ.

6. В качестве особенностей метаболических нарушений в экспериментальной модели хронической экспозиции подпороговых доз ХОС (на примере 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты) с дополнительным количеством нейтрального жира установлены: нарушения углеводного и жирового обмена в виде формирования избыточной массы тела, развития гиперхолестеринемии и дислипотеинемии. В основе выявленных

сдвигов параметров углеводного и жирового обмена в экспериментальной модели хронической экспозиции подпороговых доз ХОС (на примере 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты) с дополнительными липидами лежит с одной стороны, повышение содержания МДА и ДК в сыворотке крови и тканях, а с другой стороны, снижение активности антиоксидантных ферментов (СОД и каталазы), по сравнению с группой контроля. Развитие окислительного стресса в экспериментальной модели может выступать как один из механизмов, приводящих к развитию метаболических нарушений, лежащих в основе дисбаланса основных видов обмена.

7. В условиях экспериментальной модели выявлено, что незначительное увеличение калорийности диеты на фоне дополнительно вводимого в пищевой рацион жира сопровождалось развитием окислительного стресса, что демонстрирует недостаточную эффективность механизмов поддержания энергетического гомеостаза. В комбинации с хроническим низкоуровневым воздействием ХОС (на примере 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты) дополнительные жиры потенцирует их прооксидантное действие.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты полученных исследований и литературных данных позволяют предложить ряд рекомендаций для организаций гигиенического направления и для населения Оренбургской области:

- проводить анализ уровня заболеваемости болезнями эндокринной системы на внутрирегиональном уровне;
- проводить наблюдение за содержанием ХОС как в питьевой воде, так и в биологическом материале населения;
- разработать профилактические мероприятия заболеваемости болезнями эндокринной системы в условиях пероральной экспозиции подпороговых доз ХОС;
- включить в учебный процесс изучение влияния перорального низкоуровневого воздействия ХОС на формирование метаболических нарушений, лежащих в основе дисбаланса работы основных видов обмена.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенных исследований формируют основные перспективы их развития для дальнейшей разработки и модернизации методов прогнозирования заболеваемости болезнями эндокринной системы и снижении рисков здоровью населения в условиях поступления с питьевой водой ЦСПВ ХОС в пределах гигиенических нормативов с применением данных о маркерах воздействия в экспериментальных моделях.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ
В научных рецензируемых изданиях, индексируемых в международной базе данных
Scopus

1. Экспериментальная оценка влияния малых доз гербицида 2,4-Д в питьевой воде на некоторые показатели липидного и иммунного статуса / Л.А. Чеснокова, И.В. Михайлова, И.П. Воронкова, **Д.С. Карманова** // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95. – № 5. – С. 450–454.

2. Влияние малых доз гербицида 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на массу тела животных при диете с нормальной и повышенной калорийностью / **Д.С. Карманова**, Л.А. Чеснокова, С.И. Красиков // Гигиена и санитария. – 2017. – № 3. – С. 287–288.

В научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России

1. Влияние пестицидов и катионов железа на показатели иммунной системы и липопероксидацию крыс Вистар / Л.А.Чеснокова, И.В. Михайлова, С.И. Красиков, Е.Н. Лебедева, И.П. Воронкова, **Д.С. Карманова**// Интеллект. Инновации. Инвестиции. – 2013. – № 1. – С. 152–155.

2. Влияние нетоксичных доз гербицида 2,4-ДА на динамику массы тела животных в эксперименте / **Д.С. Карманова**, Л.А. Чеснокова, С.И. Красиков// Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 3 (178). – С. 203–206.

3. Влияние низких доз гербицида 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на выраженность окислительного стресса у животных / **Д.С. Карманова**/ Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 9. – С. 88–91.

4. Оценка выраженности окислительного стресса у животных в эксперименте под действием экотоксикантов органического и неорганического происхождения / Л. А. Чеснокова, С. И. Красиков, **Д.С. Карманова** // Проблемы региональной экологии. – 2016. – № 3. – С. 47–50.

5. Заболеваемость эндокринными болезнями населения Оренбургской области / Е.Л. Борщук, И.Г. Сидорова, Д.Н. Бегун, М.В. Боев, **Д.С. Карманова**// Здоровье населения и среда обитания. – 2021. – Т. 29. – № 7. – С. 12–18.

В других изданиях

1. Некоторые проявления окислительного стресса у животных под влиянием гербицида 2,4-ДА / **Д.С. Карманова** // Молодежный научный форум: сборник тезисов международных, всероссийских и региональных конференций Форума – 2014. – Оренбург. – С. 228–229.

2. Влияние 2,4 - дихлорфеноксиуксусной кислоты на развитие гиперхолестеринемий в эксперименте у животных / **Д.С. Карманова**, Л.А. Чеснокова, С.И. Красиков //

Информационные технологии в медицине и фармакологии: сб. научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 53–55.

3. Экспериментальное исследование влияния малых доз гербицида 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на развитие избыточной массы тела и нарушение липидного обмена у животных / **Д.С. Карманова**, Л.А. Чеснокова, С.И. Красиков // Экология и безопасность жизнедеятельности промышленно-транспортных комплексов ELPIT 2015: сб. трудов пятого международного экологического конгресса. – Самара, 2015. – С. 127–132.

4. Длительное поступление в организм малых доз гербицида 2,4-ДА приводит к развитию окислительного стресса / **Д.С. Карманова**, Н.В. Шарапова, И.Г. Саморядова, С.И. Красиков // Фундаментальные и прикладные научные исследования: инноватика в современном мире: сб. статей по материалам международной научно-практической конференции. – Уфа, 2019. – С. 46–54.

5. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантный статус у животных под действием малых доз гербицида 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты / С.И. Красиков, М.В. Боев, Н.В. Шарапова, **Д.С. Карманова** // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 4. – С. 22–27.

6. Влияние воды, содержащей органические соединения, на развитие инсулинорезистентности в модельном эксперименте / С.И. Красиков, М.В. Боев, **Д.С. Карманова** [и др.] // Анализ риска здоровью - 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания: Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2020. – С. 450–455.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГН	гигиенический норматив
2,4-ДА	2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота
ДПК	диета с повышенной калорийностью
ДК	диеновые конъюгаты
ИА	индекс атерогенности
МДА	малоновый диальдегид
НИЗ	неинфекционные заболевания
ОХС	общий холестерин
ПДК	предельно – допустимая концентрация
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПФО	Приволжский федеральный округ
РФ	Российская Федерация
СанПИН	санитарно-эпидемиологические правила и нормы
СОД	супероксиддисмутаза
ТАГ	триацилглицерины
ХС-ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС-ЛПОНП	холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ХОС	хлорорганические соединения
ЦСПВ	централизованная система питьевого водоснабжения

Научное издание

Карманова Дарья Сергеевна

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ
С ЗАГРЯЗНЕНИЕМ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ**

3.2.1. Гигиена

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 12.04.2022 г.
Бумага офсетная. Гарнитура Times.
Формат 60ч84/16. Усл. печ. л. 1,5.
Тираж 100 экз. Заказ № /2022.

Отпечатано с готового оригинал макета.
ИП Квашенников Дмитрий Юрьевич
ИНН 561018927907
Адрес: 460018, г. Оренбург, пр. Победы, д.11
Телефон: 8(3532) 48-28-28