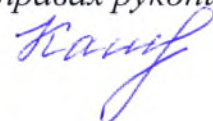


федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи



КАРМАНОВА Дарья Сергеевна

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

3.2.1. Гигиена

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент
Боев Михаил Викторович

Оренбург - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Факторы риска окружающей среды, влияющие на формирование приоритетных неинфекционных заболеваний	12
1.2 Загрязнение питьевой воды хлорорганическими соединениями	15
1.3 Особенности влияния хлорорганических соединений на метаболические процессы.....	18
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	24
ГЛАВА 3. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ВОДЫ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОЙ СИСТЕМЫ ПИТЬЕВОГО ВОДОСНАБЖЕНИЯ.....	33
3.1 Обоснование выбора территорий методом кластерного анализа для проведения исследований.....	33
3.2 Качественная и количественная оценка загрязнения воды централизованных систем питьевого водоснабжения хлорорганическими соединениями.....	36
3.3 Оценка зависимости «экспозиция-ответ» для характеристики недействующих уровней неканцерогенного риска, связанных с загрязнением питьевой воды хлорорганическими соединениями	43
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ.....	50
4.1 Анализ первичной и общей заболеваемости населения Оренбургской области по классу «болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ».....	50
4.2 Оценка и параметризация связи заболеваемости по классу «эндокринные заболевания» с уровнем загрязнения хлорорганическими соединениями воды централизованных систем питьевого водоснабжения на основе математического моделирования.....	58
4.3 Моделирование и прогнозирование формирования нарушений эндокринной системы у населения в условиях экспозиции питьевой воды хлорорганическими соединениями.....	66

ГЛАВА 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЗАГРЯЗНЕНИЕМ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ	69
5.1 Экспериментальные модели метаболических нарушений в условиях экспозиции хлорорганических соединений.....	69
5.2 Экспериментальные модели оксидантного и антиоксидантного статуса в условиях экспозиции хлорорганических соединений.....	72
5.3 Экспериментальные модели нарушений липидного обмена в условиях экспозиции хлорорганических соединений.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	101
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	102
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	103
ПРИЛОЖЕНИЕ	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность 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 исследования. 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.

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

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 2022г.) 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 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-дихлорфеноксиуксусной 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-дихлорфеноксиуксусной кислоты), является приоритетным звеном в системе мер по профилактике дисбаланса основных видов обмена.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

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 хемилюминесценции, 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.).

Личный вклад автора. 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.

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.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Факторы риска окружающей среды, влияющие на формирование приоритетных неинфекционных заболеваний

Одной из главных проблем современности во всем мире является устойчивая тенденция увеличения распространенности хронических заболеваний неинфекционной природы. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объединяет их в четыре группы: заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические процессы, хронические заболевания органов дыхания и сахарный диабет 2 типа.

По данным ВОЗ от НИЗ каждый год умирает 41 миллион человек (71%) (WHO, 2018). Наибольшая доля в структуре смертности от НИЗ приходится на заболевания сердечно-сосудистой системы, от которых ежегодно умирает 17,9 миллионов человек. Далее следуют онкологические процессы (9 млн. случаев) и сахарный диабет 2 типа (1,6 млн. случаев) (Forouzanfar et al., 2016).

В соответствии с приказом № 8 в России в 2020 году стартовала Стратегия развития здравоохранения до 2025 года, целью которой является формирование здорового образа жизни населения, профилактика и контроль НИЗ.

Около 100 тысяч впервые зарегистрированных случаев заболеваний болезнями эндокринной системы с 2000 по 2019 гг. выявлялось каждый год в РФ, рост которых составил 33,3 % за этот период соответственно (Лужецкий К.П. и соав., 2017; Статистические сборники, 2007-2019).

Одной из глобальных проблем на территориях РФ является увеличение доли молодого населения, страдающего заболеваниями, относящимися к классу болезней эндокринной системы (Лужецкий К.П. и соав., 2018; Бантьева М.Н., Прилипко Н.С., 2013).

Показатели общей и первичной заболеваемости по классу болезней эндокринной системы имеют тенденцию к росту почти во всех субъектах РФ. На основании данных Российского статистического ежегодника в 2019 году показатель распространения болезней эндокринной системы в РФ составил 9621,8 сл. на 100 тыс. населения. Анализ показателей впервые зарегистрированных болезней эндокринной системы показал их рост на 36% и на конец 2019 года составили 1347,2 сл. на 100 тыс. населения, что количество больных сахарным диабетом к 2030 г. увеличится в 1,5 раза (Савина А.А., 2021).

По материалам VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Пермь, 2018 г.), хотя наблюдается снижение за 2012-2015 годы числа случаев болезней эндокринной системы у детей в ряде регионов РФ отмечается рост общей заболеваемости на 61%, впервые выявленной – на 153%. На 30 территориях РФ отмечается превышение в 1,9 раза показателей общей и в 2,7 раза впервые установленной распространенности эндокринной патологии относительно общероссийских.

В Оренбургской области по данным ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» в 2019 году областной показатель первичной заболеваемости неинфекционными болезнями населения уменьшился относительно 2018 года на 7,8 % и составил 772,8 сл. на 1000 населения. По городам области показатель первичной заболеваемости в 2018 году уменьшился на 1,7 % (854,0 сл. на 1000 городского населения), по районам области - на 12,6 % (575,0 сл. на 1000 сельского населения). На протяжении всего периода показатель первичной заболеваемости всего населения Оренбургской области выше, чем по РФ и ниже, чем по Приволжскому федеральному округу (ПФО). В целом для области характерны высокие показатели заболеваемости болезнями эндокринной системы, которые в общей структуре первичной заболеваемости у взрослых составляют

3,9%, у подростков – 9,4 %. В структуре заболеваний, явившихся причиной инвалидности у детей от 0 до 17 лет в области, четвертое ранговое место занимают болезни эндокринной системы (7,8 %) (Голубев Н.А. и соав., 2019).

Рост заболеваемости патологий эндокринной системы связан с ростом загрязненности окружающей среды (Авалиани С.Л. и соав., 2017), среди которых химическое загрязнение во многом определяет уровень здоровья населения (Лисицын Ю.П., 2010).

За последние десятилетия было собрано большое количество фактических материалов о ряде заболеваний, в том числе, об ожирении, гипергликемии, гипертонии и дислипотеинемии. Введено понятие метаболического синдрома (Alberti K.G. et al., 2005). В работах рассматриваются несколько вариантов патогенеза метаболического синдрома. Некоторые авторы считают ожирение ключевым звеном метаболического синдрома с последующим развитием инсулинорезистентности (Хакунов Р.Н., 2012). Метаболически активными тканями в реализации токсических свойств 2,4-ДА являются поджелудочная железа, печень и жировая ткань (Medina-Navarro R. et al., 2011; Kahn S.E. et al., 2014).

Исследование показало, что стойкие органические загрязнители, вероятно, участвует во всех этих этапах патогенеза сахарного диабета 2 типа, включая даже развитие ожирения (Ruzzin J. et al., 2010).

Как исследования российских ученых, так и зарубежных, подтверждают факт того, что загрязнение различными химическими агентами объектов окружающей среды выступает одним из основных в нарушении состояния здоровья (Рахманин Ю.А., 2012; Woodruff T.J. et al, 2010) и снижение их воздействия может оказать ведущую роль в улучшении здоровья популяции в целом. Интересным представляется определение приоритетных факторов для исследования их воздействия на болезни эндокринной системы.

Таким образом, вышесказанное подтверждает актуальность установления связей между основными факторами загрязнения окружающей среды и формированием патологий неинфекционной природы, в том числе болезней эндокринной системы.

1.2 Загрязнение питьевой воды хлорорганическими соединениями

Качество воды ЦСПВ определяется состоянием водоисточников как поверхностных, так и подземных, в которые попадают отходы не только промышленных, но и сельскохозяйственных предприятий совместно с пестицидами, собственно, что приводит к росту неблагоприятных тенденций качества воды (Розенталь О.М., Александровская Л.Н., 2019).

Дополнительным фактором, снижающим качество и увеличивающим загрязнение воды ХОС, является применение хлора в процессе водоподготовки (Келина Н.Ю. и соав., 2010; Зайцева Н.В. и соав., 2019).

В настоящее время актуально изучение влияния поступления с водой ХОС на основные показатели здоровья населения (Рахманин Ю.А., 2016). Наиболее распространенным представителем данной группы соединений является хлороформ (Righi E. et al., 2012). Особый интерес представляют нестабильные соединения, которые являются продуктами трансформации производных хлора в процессе водоподготовки на водопроводных сооружениях. К ним относятся тетрахлорметан, тетрахлорэтилен, бромдихлорметан, дибромхлорметан, 1,2-дихлорэтан и другие (Егорова Н.А. и соав., 2013; Горяев Д.В. и соав., 2016), загрязняющие питьевую воду (Коньшина Л.Г. и соав., 2014) и обладающие токсическим действием.

Источниками загрязнения воды ХОС являются, во-первых, загрязнение водоисточников промышленными сточными водами, во-вторых, в результате образования ХОС в процессе обеззараживания, и, в-третьих, сельскохозяйственные предприятия (Акайзина А.Э., 2014; Martins M.L. et al., 2013).

Одной из основных причин ухудшения качества воды является повышение концентрации в ней химических соединений хлорорганической природы. Для этой

группы соединений ПДК определены в пределах микрограммов на дм^3 и даже меньше, что и приводит к определенным трудностям их идентификации (Извекова Т.В. и соав., 2003).

Имеются многочисленные исследования отечественных ученых, доказывающих связь уровня заболеваемости населения и степени загрязненности питьевой воды. Так, в работе 2009 года Зайцевой Н.В. и Клейн С.В. отмечено, что в г. Перми такие вещества как остаточный хлор, хлороформ и тетрахлорметан, поступающие с водой, формируют повышенный риск здоровью населения. Скударнов С.Е. и Куркатов С.В. в 2011 году установили, что у населения Красноярского края потребление воды, содержащей хлороформ и тетрахлорметан, приводит к развитию недопустимых рисков для здоровья.

Оренбургская область является аграрным регионом, и применение в сельском хозяйстве хлорорганических пестицидов создает предпосылки для возможного загрязнения ими поверхностных водоёмов, а в местах, где существует гидравлическая связь с подземными водоисточниками, имеется высокая вероятность загрязнения последних (Жолдакова З.И. и соав., 2019).

На территории Оренбургской области с каждым годом отмечается увеличение применения пестицидов, при этом особое внимание обращает на себя ацетат аммония 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты (2,4-ДА). Данный гербицид хлорорганической природы, характеризуется, во-первых, стойкостью в окружающей среде, во-вторых, способностью накапливаться в биосредах, и, в-третьих, включаться в пищевые цепи (Cessna A.J. et al., 2011). Поступление в организм данного хлорорганического гербицида, как и других соединений из подобного класса, приводит к биотрансформации с образованием токсических метаболитов, активирующих свободно-радикальное окисление (СРО) в организме (Pazmino D.M. et al., 2011-2013). Известно, что ХОС являются важным фактором в развитии обменных нарушений, лежащих в основе метаболического синдрома, инсулинорезистентности и связанных с ними избыточной массы тела и дислипидемии (Berg M. et al., 2013; Safe S., 2013). Следует подчеркнуть, что эти эффекты пестицидов на организм изучают при поступлении в количествах,

значительно превышающих ПДК, а содержание их в дозах ниже ПДК не рассматривается.

В настоящее время особенно актуально изучение токсического действия данных соединений на живые организмы. Установлено, что при поступлении с водой хлороформа, тетрахлорметана и 1,2-дихлорэтана органом-мишенью является печень (Камилов Ф.К., 2007). В результате биотрансформации данных соединений в организме образуются «токсичные метаболиты», приводящие к развитию окислительного стресса.

В процессе метаболизма тетрахлорметана промежуточным продуктом является фенол, который затем биотрансформируется в пирокатехин и гидрохинон. В процессе биотрансформации хлороформа образуется фосген, который является крайне токсичным (Акайзина А.Э., 2014).

Именно эти продукты биотрансформации, проникающие через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, накапливаются в жировой ткани, что способствует нарушению структуры клеточных мембран, с последующим разобщением основных процессов обмена веществ в организме (Лужецкий К.П. и соав., 2015).

Стоит отметить, что присутствие в питьевой воде не только ХОС, но и других загрязняющих химических соединений, с учетом совместного метаболизма, может выступать причиной в развитии заболеваний у населения (Уланова Т.С. и Нурисламова Т.В., 2012).

Следовательно, химическое загрязнение водоисточников может оказывать значимое воздействие на здоровье населения. Токсическое действие хлорпроизводных углеводородов, обусловленное биологическим отщеплением хлора в организме и активацией окислительных процессов, направлено на основные органы-мишени, такие как печень и поджелудочная железа, нарушение работы которых приводит к изменениям в обменных процессах (Зайцева Н.В. и соав., 2013). Особенно актуально в оценке риска для здоровья населения под влиянием загрязнителей химической природы выявление биологических маркеров и

контроль основных характеристик хронического воздействия химических веществ в подпороговых концентрациях до наступления патогенетических нарушений.

1.3 Особенности влияния хлорорганических соединений на метаболические процессы

В настоящее время изменились взгляды на роль загрязнения объектов окружающей среды химическими веществами в развитии метаболических нарушений (Dirinck E. et al., 2011; Reizes O. et al., 2014). Выше было отмечено о возможных механизмах развития патологических нарушений в условиях загрязнения ХОС объектов окружающей среды. Актуальным является выявление развития окислительного стресса в условиях перорального поступления ХОС в организм, особенно у детей.

В исследованиях зарубежных ученых была доказана статистически значимая связь между содержанием в сыворотке крови детей маркеров окислительного стресса, проживающих в условиях воздействия ХОС (Zhu W., Fung P.C., 2000). В работах Земляновой М.А. (2011) и Михайловой Д.Л. (2012) выявлена зависимость изменения концентраций маркеров окислительного стресса в крови детей от повышенного содержания ХОС в воде ЦСПВ. В литературе имеются данные, что именно повышенный окислительный стресс играет центральную роль в метаболическом синдроме и сопутствующих патологиях и может быть объединяющим фактором в их прогрессировании (Lassègue B., Griendling K.K., 2009).

Установлено, что в условиях длительного потребления воды с повышенным содержанием ХОС, в организме человека обнаруживаются токсичные соединения, которые в норме не содержатся в биологических средах (Зайцева Н.В. и соав., 2010).

Таким образом, СРО выступает одной из чувствительных систем, отвечающих на химическое воздействие, и биологическими маркерами могут быть методы диагностики этого процесса.

Влияние степени загрязненности воды ЦСПВ на здоровье человека во всем мире привлекает все большее внимание. Некоторые из ХОС известны как вещества, разрушающие эндокринную систему, которые в настоящее время приобретают все большее значение с точки зрения общественного здравоохранения из-за их широкого воздействия на здоровье человека и потенциальной причины заболеваемости. ХОС, попадая в организм, связываются с рецепторами гормонов и оказывают гормоноподобное действие, что приводит к нарушению гормональных механизмов. Наиболее распространенными по частоте воздействия эндокринными дисрапторами являются хлорорганические пестициды (Сафаров М.Г., 2001; Куликова Н.А., Лебедева Г.Ф., 2010; Сеницына О.О. и соав., 2018; Blair R.M. et al., 2000; Tu M., 2001; Welshons W.V. et al., 2003; Porte C. et al., 2006; Calafat A.M., Needham L.L., 2007; Kortenkamp A., 2008; Soto A. M., Sonnenschein C., 2010; Alonso-Magdalena P. et al., 2011; Orton F. et al., 2011; Hass U. et al., 2012).

В России в последние десятилетия ежегодно увеличивалось применение пестицидов в борьбе с сорной растительностью (Захаренко В.А., 2007). К числу наиболее активных и широко применяемых пестицидов относят 2,4-дихлорфеноксиуксусную кислоту и ее производные - соли и эфиры, триазин (атразин) и другие (Маслов М. Г., 2011). 2,4-Д - селективный пестицид системного действия, используемый в сельском хозяйстве (Галиулин Р.В., Галиулина Р.А., 2012; Ларина Г.Е., 2013; Brahmī N. et al., 2004; Mostafalou S., Abdollahi M., 2017). На современном рынке используется более 600 производных 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д), содержащих в структуре хлорированное бензольное кольцо (EFSA, 2015). 2,4-Д является доказанным эндокринным дисраптором (WHO, 2017).

Эксперты ВОЗ отмечают, что рост темпов распространения заболеваний, особенно нарушений обмена веществ, тесно коррелирует с глобальной индустриализацией, производством и сбросами эндокринных дисрапторов в

системы водоснабжения. При этом требуется эксплуатация безопасных систем водоснабжения и для лучшего понимания путей воздействия эндокринных дисрапторов необходима комплексная оценка снабжения питьевой водой (WHO, 2013).

На основании имеющихся данных о коэффициентах распределения пестицида 2,4-Д было установлено, что наибольшая доля его содержится в воде (Алтухова А.А. и соав., 2011). Способность гербицида 2,4-Д длительно сохраняться в водных объектах зависит от температуры и рН среды

Соединения 2,4-Д при пероральном поступлении являются среднетоксичными (Каюмова А.Ф., 1996; Камилов Ф.Х. и соав., 2007; Зинченко В.А., 2012; Garabrant, D.H., Philbert M.A., 2002; Bukowska B., Kowalska S., 2003; Tayeb W. et al., 2011; Burns C.J., Swaen G.M., 2012; Young A.L., 2018).

Необходимо обратить внимание на строгое соблюдение санитарных правил и технологической дисциплины при работе с данным гербицидом, в связи с выраженной кумуляцией в организме, коэффициент кумуляции которого составляет 1,03 - 1,79, и способностью накапливаться в жировой ткани, почках, печени, легких и эндокринных железах (Цыремпилов П.Б., 2002; Садовский А.Д., 2005; Bukowska B., 2006; Kent W.T. et al., 2010; Nand N., Kumar H., 2013; Goodman J.E. et al., 2015; Sanjay S. et al., 2017).

Учитывая высокие кумулятивные свойства гербицида 2,4-Д в организме, были проведены многочисленные экспериментальные исследования на лабораторных животных по определению токсичности. Так, в литературе опубликованы результаты о роли 2,4-Д, превышающей допустимую суточную дозу 0,01 мг/кг, в развитии двух форм рака: саркомы мягких тканей и неходжкинской лимфомы (Schinasi L., Leon M.E., 2014). Кроме того, действие 2,4-Д, в количестве превышающем величину максимального безопасного уровня (NOAEL) 25 мг на кг м.т. в сутки, на организм приводило к тератогенным эффектам (Sameshima K. et al., 2004). Превышение величины максимального безопасного уровня 10 мг на кг м.т. в сутки 2,4-Д приводит к мутагенным изменениям таким как, гомологичная рекомбинация, хромосомные aberrации и увеличение частоты разрыва ДНК-цепи

(Venkov P. et al., 2000). Установлено, что цитотоксичность и мутагенность 2,4-Д вызваны атомами хлора в положении 2 и 4 в бензольном кольце (Bradberry S.M. et al., 2000; Tuschl H., Schwab C., 2003). Существует все больше доказательств того, что через механизм индукции окислительного стресса 2,4-Д в дозе, превышающей 0,005 мг/кг/день, вызывает развитие некроза и апоптоза (Rosso S.B. et al., 2000; Duchnowicz P., 2005; Correia F.V., Moreira J.C., 2010; Harris S.A. et al., 2010; Bongiovanni B. et al., 2011; Gehan A. R. et al., 2012).

Таким образом, анализ представленных данных показывает, что большинство исследований направлены на изучение воздействия высоких доз (>370 мг/кг/день), в то время как длительное поступление доз, в пределах или ниже 0,005 мг/кг/день, изучено недостаточно.

Проведенные многочисленные исследования негативного воздействия 2,4-Д на живые организмы не отражают в полной мере патогенеза метаболических нарушений, поэтому важно рассмотреть механизм действия в биологических системах.

Один из возможных механизмов, через который 2,4-Д реализует свое неблагоприятное воздействие, вероятно, связан с особенностями его метаболизма при попадании в организм. Будучи веществом, плохо растворимым в воде, данный гербицид подвергается биотрансформации в системе микросомального окисления. При этом выделяют следующие этапы (Bukowska V., 2003). На первом этапе под действием фермента эстеразы образуется 2,4-дихлорфенол. Печень является основным местом метаболизма ксенобиотиков (Tayeb W. et al., 2010). 2,4-Д метаболизирует в печени до 2,4-дихлорфенола СУР3А4 (Сибиряк С.В. и соав., 2006). СУР3А4 является центральным ферментом печени в ходе фазы I метаболизма данного соединения, хотя участие других ферментов цитохрома Р450 не может быть исключено (Robin M. et al., 2005).

На втором этапе образовавшийся 2,4-дихлорфенол способен принимать электроны. В присутствии ионов переходных металлов протекает реакция Хабера-Вайса, показывающая взаимодействие супероксида с перекисью водорода (Grabinska-Sota E. et al., 2003). Образующийся в результате этой реакции

реакционноспособный гидроксильный радикал, реагирует с соседними молекулами, что приводит к окислительному повреждению. В частности, 2,4-Д способствует активации ПОЛ в дозах, превышающих безопасную (Куценко С.А., 2002; Муравлева Л.Е. и соав., 2010; Mannella С. А., 2000; Romero-Puertas М. et al., 2004; Schreinemachers D.M., 2010). Выявлено, что присутствующее в структуре гербицида высоко стабильное ароматическое кольцо, связанное с атомами хлора, реализует токсическое действие за счет взаимодействия с цитозольным Ah – рецептором (Жолдакова З.И., Харчевникова Н.В., 2004). На третьем этапе наряду с активацией оксидантных процессов, 2,4-Д участвует в инактивации антиоксидантных ферментов (Teixteira M.C. et al., 2004).

Таким образом, механизм повреждающего действия гербицида 2,4-Д на живые организмы реализуется через активацию оксидантных процессов с последующей инактивацией систем антиоксидантной защиты.

Следует отметить, что в литературе описывается и другая возможная причина усиления оксидантных процессов. Это может быть примесь диоксинов, образующихся при производстве гербицидов группы 2,4-Д. Диоксины, наиболее токсичным среди которых является 2,3,7,8-тетрахлордибензодиоксин, чрезвычайно устойчивы как во внешней среде, так и в организме, где они аккумулируются в жировой ткани (Coady К.К. et al., 2014; Stamati P.N. et al., 2016; Gangemi S. et al., 2016; Kim H.J. et al., 2017).

Таким образом, способность хлорорганического гербицида 2,4-Д в дозах, превышающих безопасную, активировать оксидантные процессы, обусловлена не только особенностью химического строения, но и продуктами метаболизма. Широкая распространенность данного гербицида 2,4-Д определяет актуальность весьма трудоемкой задачи идентификации продуктов его метаболизма в дозах ниже безопасной.

На этапе диагностики нарушений здоровья в условиях перорального поступления ХОС, приоритетным является установление индикаторных показателей изменения функций эндокринной системы (Mikov I. et al., 2010; Holtcamp W., 2012; Taylor K.W. et al., 2013; Yilmaz B. et al., 2020). Проблемы,

возникающие в области нарушения работы эндокринной системы, заключаются в огромном разнообразии действующих на нее химических веществ, а также их смесей и последующих эффектов их взаимодействия даже в низких дозах. Нарастающая тенденция глобального загрязнения объектов среды обитания, именно питьевой воды, представляет значительную угрозу для роста заболеваемости болезнями эндокринной системы. Эти факторы затрудняют интерпретацию исследований на людях.

Проведенный литературный обзор, позволил определить ряд вопросов, требующих более детального исследования. Остается открытым вопрос использования маркерных показателей метаболических нарушений и патогенетических особенностей влияния, обусловленных поступлением с водой из ЦСПВ ХОС, в том числе, 2,4-Д, для оценки рисков на здоровье населения.

В частности, мало исследовано действие малых доз широко используемого в сельском хозяйстве гербицида 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты. Так, положение об активации СРО при низких концентрациях исследуемого гербицида остается открытым. В литературе до настоящего времени отсутствовали данные о роли малых доз 2,4-Д в нарушении обмена холестерина в организме и его системы транспорта, в патогенезе метаболических сдвигов. Открытым остается вопрос о возможности потенцирующего влияния 2,4-Д на нарушения липидного обмена при его поступлении в организм в условиях избыточного количества энергетически емких субстратов, особенно насыщенных жирных кислот.

Все это и послужило причиной для проведения данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве методов исследования для достижения поставленных задач использовались эпидемиологические, гигиенические, токсикологические, лабораторные, статистические методы.

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

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

Исследования выполнены на примере территорий Оренбургской области, которые классифицировали с использованием методики многомерного кластерного анализа, предложенной Боровиковым В.П. (2013), по комплексу определенных показателей с выделением территорий наблюдения («город», «село») с самым высоким значением и территории сравнения с низким – среди всех муниципальных образований.

Кластерный анализ проведен с использованием выборки на территории 41 муниципального образования Оренбургской области следующих показателей:

- 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.

В результате, в качестве территории наблюдения «город» была определена территория города Гая. Гай является одним из наиболее развитых промышленных центров Оренбургской области.

В качестве территории наблюдения «село» определена территория Соль-Илецкого района.

Модельной территорией сравнения с самым низким показателем кластеризации определена территория Кваркенского района.

На территории города Гая используется ЦСПВ. Источником хозяйственно-питьевого водоснабжения на территории муниципального образования «Соль-Илецкий городской округ» являются подземные воды из артезианских источников. На территории Кваркенского района все водоснабжение осуществляется за счет 67 артезианских скважин. На исследуемой территории отсутствуют водоподготовка и обеззараживание.

Изучение данных о загрязнении питьевой воды ЦСПВ проводилось по приоритетным ХОС, присутствующих в питьевой воде на территориях Оренбургской области за 2006 – 2019 гг.. Полученные данные описаны в соответствии с ГН 2.2.5.1315-03; СанПиН 2.1.4.1074-01. Уровень загрязнения питьевой воды (более 10 тыс. проб) оценивался по содержанию таких ХОС, как 2,4-Д, хлороформ, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорэтилен, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромформ и трихлорэтилен, в соответствии с СанПиНом 2.1.4.1074-01, с расчетом суммарного показателя (Квода).

Оценка риска здоровью населения выполнена в соответствии с описанными в руководстве (Р 2.1.10.1920-04) методами и включала в себя идентификацию опасности химических соединений, оценку зависимости «экспозиция – ответ», оценку экспозиции и характеристику риска.

Исходной информацией явились 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» о загрязнении воды ЦСПВ территорий Оренбургской области за 2006 – 2019 гг. Согласно цели исследования в оценку риска включены ХОС, оказывающие негативное воздействие на функции эндокринной системы. Характеристику неканцерогенного риска на критические

органы и системы (печень, поджелудочная железа, эндокринная система) проводили на основании расчета коэффициентов опасности каждого вещества (HQ) и индексов опасности (HI).

Анализ первичной и общей заболеваемости населения Оренбургской области был проведен на основе сводных отчетов форм федерального государственного статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр». Сравнительный анализ первичной и общей заболеваемости населения включал изучение динамики по показателю темпа прироста и распространенности в трех возрастных групп: дети (0 –14 лет), подростки (14-16 лет) и взрослое население (от 15 лет и старше) относительно российских показателей. Анализ проводился с учетом показателей, установленных для РФ в целом, Оренбургской области и ее территорий, установленных методом кластерного анализа.

Для установления ксенобиальной нагрузки малыми дозами 2,4-ДА, поступающих с питьевой водой, проведены экспериментальные работы на животных.

Экспериментальные исследования выполнены в системе *in vivo*. Эксперимент выполнен 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 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). Исследование предполагало три основных этапа.

На первом этапе с целью изучения влияния 2,4-ДА на массу тела животных, жировой ткани и способность потенцирования этим гербицидом развития

избыточной массы тела на фоне диеты с повышенной калорийностью (ДПК) к питьевой воде добавлялся гербицид 2,4-Д для получения раствора соответствующей концентрации. Экспериментальный раздел данного этапа исследования включал 4 группы животных (52 животных): 1-я группа включала контрольных животных (n=14). Животные этой группы содержались на стандартной диете в виде полноценного гранулированного корма «ПроКорм», разработанный компанией «БИОПРО» (Новосибирск, Россия) и представляющий собой полноценный сбалансированный по витаминно-минеральному составу продукт, при применении которого дополнительного введения в рацион минералов и витаминов не требуется. В качестве питьевой воды использовали бутилированную воду (ООО «Аква-Вита», Оренбург). Химический состав воды: катионы: кальций (Ca^{2+}) – 25-130 мг/дм³; магний (Mg^{+}) – 5-65 мг/дм³; натрий (Na^{+}) + калий (K^{+}) – 46-130 мг/дм³. Гидрокарбонаты (HCO_3^{-}) – 30-400 мг/дм³; сульфат (SO_4^{2-}) – 250-500 мг/дм³. Общая минерализация – 0,15-1000 г/дм³. Общая жесткость – 1,5-7 мг-экв/л. Декларация о соответствии № 02-07-5520 от 16.04.2019 г..

2-я группа – животные, которые получали с питьевой водой 2,4-ДА в концентрации 0,015 мг/л, соответствует 0,5 ПДК (n=12) (1ПДК в питьевой воде составляет 0,03 мг/л, СанПиН 2.1.4.1074-01); 3-я группа – животные, находившиеся на ДПК, дополнительно к стандартному рациону получали 1г маргарина «Россиянка (ОАО «Московский жировой комбинат», сертификат соответствия С- RU.АЮ17.В.00694; марки МТ с общей калорийностью 7,43 ккал/1 г и с высоким содержанием насыщенных жирных кислот), (n=14). Ежедневно животные получали маргарин в количестве, соответствующем увеличению энергетической ценности рациона на 10%. 4-ю группу опытов составляли животные, которые получали с питьевой водой 2,4-ДА в концентрации 0,015 мг/л и дополнительные жиры, как животные 3-ей группы (n=12).

На втором этапе исследования изучали влияние хлорорганического гербицида 2,4-ДА на интенсивность процессов свободно-радикального окисления и активность антиоксидантных ферментов на 52 крысах-самцах линии Вистар.

Содержание животных, условия и сроки эксперимента были такими же, как указано выше.

На третьем этапе эксперимента изучали влияние поступления гербицида 2,4-ДА с питьевой водой на интенсивность процессов свободно-радикального окисления в отдельных фракциях липопротеинов, на содержание общего холестерина в сыворотке крови и на распределение его между различными классами липопротеинов. Данный этап работы включал те же группы животных, как описано выше. Количество животных: 44 крысы-самцы линии Вистар.

Введение подопытным животным водного раствора коммерческого препарата «Десикант», 2,4-Д аминная соль (фирма-производитель «Dow AgroSciences», USA, содержание основного вещества не менее 97%) в концентрации 0,015 мг/л, осуществляли с помощью поилок на протяжении 45, 90 и 135 суток. Дозы рассчитывались относительно величины референтной дозы. Для 2,4-ДА – 0,005 мг/кг/день. 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. Количество в сутки потребляемого корма составляло в начале опыта 25-30 г и возрастало до 40 г по мере роста животных.

Все животные имели неограниченный доступ к воде и пище в течение суток на протяжении всего эксперимента. Количество потребленного за сутки корма и воды фиксировалось в одно и то же время.

Развитие обесогенного действия 2,4-ДА оценивалось по массе тела животных, содержанию жировой ткани и возможности потенцирования этим гербицидом развития избыточной массы тела при ДПК.

Оценку показателя массы тела проводили плановым взвешиванием животных каждую неделю на электронных весах с точностью до 0,1 г, результаты которого вносили в протоколы исследования с целью наблюдения динамики, а также рассчитывалось энергетическое обеспечение из расчета на 1 г прироста массы. Морфологическая часть исследования включала оценку общего состояния животных. В связи с тем, что изменения массы тела тесно коррелируют с общим содержанием жира в организме (Joosten H.F., 1974), а масса эпидидимального жира

отражает общее содержание жирового депо в организме, оценивали массу эпидидимальной жировой ткани. Для этого у всех животных выделяли и взвешивали эпидидимальный жир (с двух придатков).

На 135 сутки животных выводили из эксперимента, подвергая эвтаназии путем декапитации. Кровь собирали и центрифугировали («EVA 200», Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Germany). Полученная сыворотка использовалась для исследований.

В Таблице 2.1. представлены методы, материалы и приборы.

Таблица 2.1 – Методы, материалы и приборы

Показатель, единица измерения	Материал	Метод определения	Прибор, фирма
1	2	3	4
<i>Метаболические нарушения</i>			
Масса тела, г	Животные	Морфологический	Весы Adventurer™ прецизионные, с НПВ от 120 до 8 200 граммов
Масса эпидидимального жира, г	Животные	Морфологический	Весы Adventurer™ прецизионные, с НПВ от 120 до 8 200 граммов
Лептин, пг/мл	Кровь (сыворотка)	ИФА	Lazurite ("Dynex Technologies Inc.", USA)
<i>Оксидантные процессы</i>			
Малоновый диальдегид (МДА), ммоль/л	Кровь (сыворотка)	Спектрофотометрия	Спектрофотометр DU 800 (Beckman Coulter Inc., USA)
Диеновые конъюгаты (ДК), Ед.опт.пл./л	Кровь (сыворотка)	Спектрофотометрия	Спектрофотометр DU 800 (Beckman Coulter Inc., USA)
Малоновый диальдегид (МДА), нмоль/г белка	Печень, сердце, жировая ткань	Спектрофотометрия	Спектрофотометр DU 800 (Beckman Coulter Inc., USA)
Диеновые конъюгаты (ДК), Ед.опт.пл./кг белка	Печень, сердце, жировая ткань	Спектрофотометрия	Спектрофотометр DU 800 (Beckman Coulter Inc., USA)

Продолжение таблицы 2.1

1	2	3	4
<i>Антиоксидантные процессы</i>			
Супероксиддисмутаза (СОД), мкмоль/мин/ мг Нб	Лизат эритроцитов	Спектрофотометрия	Genesys5 («Spectronic Instruments, Inc.», USA)
Каталаза, мкмоль/мин/ мг Нб	Лизат эритроцитов	Спектрофотометрия	Genesys5 («Spectronic Instruments, Inc.», USA)
Супероксиддисмутаза (СОД), мкМ/г белка	Печень, сердце, жировая ткань	Спектрофотометрия	Genesys5 («Spectronic Instruments, Inc.», USA)
Каталаза, мкМ/г белка	Печень, сердце, жировая ткань	Спектрофотометрия	Genesys5 («Spectronic Instruments, Inc.», USA)
<i>Липидный профиль</i>			
Триацилглицерины (ТАГ), ммоль/л	Кровь (сыворотка)	Энзиматический колориметрический метод	Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Германия)
Общий холестерин (ОХС), ммоль/л	Кровь (сыворотка)	Энзиматический колориметрический метод	Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Германия)
Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), ммоль/л	Кровь (сыворотка)	Энзиматический колориметрический метод	Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Германия)
Холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), ммоль/л	Кровь (сыворотка)	Энзиматический колориметрический метод	Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Германия)
<i>Хемилюминесценция</i>			
Спонтанная светимость, у.е.	Кровь (сыворотка)	Хемилюминесценция	ХЛМ – 003, Россия
Величина быстрой вспышки, у.е.	Кровь (сыворотка)	Хемилюминесценция	ХЛМ – 003, Россия
Светосумма, у.е.	Кровь (сыворотка)	Хемилюминесценция	ХЛМ – 003, Россия

Состояние процессов ПОЛ в организме животных оценивалось по содержанию в гомогенатах сердца, печени и жировой ткани, а также в сыворотке крови продуктов ПОЛ – ДК и МДА. Для этого у всех животных после декапитации извлекали органы и выделяли эпидидимальный жир (с двух придатков). Органы помещали в охлажденный 0,9% раствор хлористого калия и отмывали от крови. После освобождения от соединительной, жировой тканей и сосудов, сердце, печень

и эпидидимальный жир тщательно измельчали ножницами и микроизмельчителем «Silent Crusher M Heidolph, Германия» гомогенизировали, после центрифугировали при 2600 об/мин для осаждения нарушенных фракций тканей и клеток в течение 10 минут. Конечное разведение гомогенатов (вес/объем) составило для сердца 1:10, для печени 1:5. Все описанные манипуляции проводились в условиях охлаждения.

Содержание ДК определяли по методу Placer Z. (1968). Содержание МДА определяли по реакции его взаимодействия с 2-тиобарбитуровой кислотой (Ohkawa H. et al., 1979). Содержание белка в пробах определялось по методу Lowry O.H. (1951). Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) осуществлялось по методу Сирота Т.В. (1999). Определение активности каталазы проводили методом Zuck H. (1963). Определение концентрации общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП осуществлялось в соответствии с инструкциями, предоставляемыми производителями наборов фирмы Roche Diagnostics, Германия. По формуле Фридвальда производился расчет содержания липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в сыворотке крови: $ЛПОНП = ТАГ/5$. По методике Лопухина Ю.М. (1983) проводили измерение интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) суммарной фракции ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) сыворотки крови. В соответствии с методиками Клебанова Г.И. (1988), и Фархутдинова Р.Р. (2005) проводили исследование антиоксидантной активности сыворотки крови. В виде модельной системы использовали суспензию липопротеинов желтка куриных яиц. Липиды получали из куриного желтка, содержащего липопротеиновые комплексы, сходные с липидами крови. Антиокислительную активность сыворотки крови определяли по угнетению хемилюминесценции модельной системы, генерирующей активные формы кислорода.

Статистические методы исследования.

На основании критерия Шапиро-Уилка проводилась проверка нормальности распределения полученных данных. Использовали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (σ) для описания данных с нормальным

распределением. С помощью медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (P_{25-75}) описаны данные с распределением, отличающимся от нормального. Для проверки равенства средних значений в двух выборках с нормальным распределением применялся параметрический критерий Стьюдента. Непараметрический критерий Манна-Уитни использовали для оценки различий между двумя независимыми выборками.

Анализ данных проводился при помощи программы Statistica, R.10 и Microsoft Excel 2016.

С целью оценки влияния питьевой воды ЦСПВ в формирование метаболических нарушений на территориях кластеризации проведен корреляционный и регрессионный анализы. Были включены в анализы зависимые (показатели первичной и общей заболеваемости) и независимые факторы (показатели химического загрязнения питьевой воды). Выявлены основные факторы среды обитания с определением вклада отдельных из них в формирование метаболических нарушений у населения территорий с повышенным уровнем содержания 2,4-Д в питьевой воде. Силу связи оценивали: очень слабая – 0-0,3; слабая – 0,3-0,5; средняя – 0,5-0,7; высокая – 0,7-0,9; очень высокая – 0,9-1.

На этапе построения множественной регрессионной модели получено 1 уравнение.

ГЛАВА 3. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ВОДЫ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОЙ СИСТЕМЫ ПИТЬЕВОГО ВОДОСНАБЖЕНИЯ

3.1 Обоснование выбора территорий методом кластерного анализа для проведения исследований

На основании задачи исследования выполнено обоснование выбора приоритетных территорий с применением метода кластеризации.

В результате исследований, представленных на Рисунке 3.1, первый кластер объединил 12 муниципальных образований области с наиболее высоким значением признаков кластеризации: г. Гай, г. Медногорск, Сакмарский, Соль-Илецкий, Переволоцкий, Илекский, Матвеевский, Кувандыкский, Пономаревский, Новосергиевский, Сорочинский и Александровский районы.

11 муниципальных образований области: г. Бугуруслан, Бугурусланский, Северный, Красногвардейский, Асекеевский, Адамовский, Беляевский, Абдулинский, Саракташский, Октябрьский и Ташлинский районы вошли во второй кластер.

Третий кластер объединил муниципальные образования с самыми низкими значениями показателей относительно других кластеров, всего 18 территорий: г. Бузулук, г. Новотроицк, г. Оренбург, г. Орск, Бузулукский, Акбулакский, Грачевский, Домбаровский, Кваркенский, Курманаевский, Новоорский, Оренбургский, Первомайский, Светлинский, Тоцкий, Тюльганский, Шарлыкский и Ясенский районы.

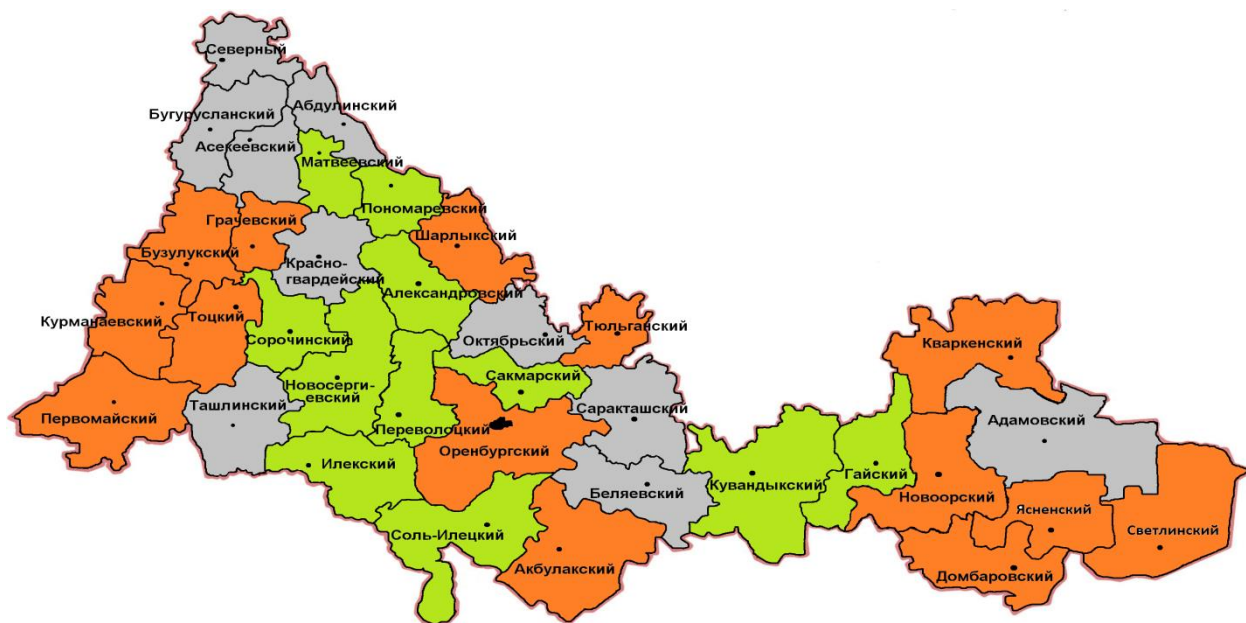


Рисунок 3.1 – Территории Оренбургской области

по признакам кластеризации (зеленый – кластер 1; оранжевый – кластер 2; серый – кластер 3)

По результатам кластерного анализа из 41 муниципального образования установлены 2 территории наблюдения и 1 территория сравнения (Таблица 3.1). Первой территорией наблюдения определен город Гай, коэффициент суммарного содержания ХОС в питьевой воде составил 0,67 (6 ранговое место) и вклад 2,4-Д в структуру суммарного загрязнения ХОС в питьевой воде – 7,12 (7 ранговое место).

Второй территорией наблюдения установлен Соль-Илецкий район, 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), что максимально среди всех исследуемых территорий.

Таблица 3.1 – Результаты кластерного анализа территорий Оренбургской области

Территория	Коэффициент суммарного содержания ХОС	Ранг	Доля 2,4-Д, %	Ранг
г. Бугуруслан	0,38	22	2,74	17
г. Бузулук	0,04	33	0	28
г.Медногорск	0,56	17	4,99	12
г.Новотроицк	0,35	24	0	29
г.Оренбург	0,26	26	0,27	27
г.Орск	0,06	31	0	30
г.Гай	0,67	6	7,12	7
Абдулинский	0,71	5	3,76	13
Адамовский	0,64	8	2,24	19
Акбулакский	0	41	0	31
Александровский	0,65	7	6,79	8
Асекеевский	0,6	11	1,96	20
Беляевский	0,79	3	3,63	14
Бугурусланский	0,58	13	1,79	22
Бузулукский	0,02	34	0	32
Грачевский	0,005	35	0	33
Домбаровский	0,002	36	0	34
Илекский	0,64	9	9,94	3
Кваркенский	0,11	30	0,6	26
Красногвардейский	0,64	9	1,91	21
Кувандыкский	0,40	21	5,74	11
Курманаевский	0,001	39	0	35
Матвеевский	0,57	16	5,87	10
Новоорский	1,18	2	0,90	24
Новосергиевский	0,56	17	7,59	6
Октябрьский	0,33	25	3,1	16
Оренбургский	0,13	29	0,75	25
Первомайский	0,0015	38	0	36
Переволоцкий	0,6	11	9,45	4
Пономаревский	0,74	4	7,73	5
Сакмарский	0,05	32	10,64	2
Саракташский	0,51	19	3,28	15
Светлинский	1,67	1	0	37
Северный	0,58	13	1,78	23
Соль-Илецкий	0,43	20	12,1	1
Сорочинский	0,58	13	6,7	9
Ташлинский	0,38	22	2,6	18
Тоцкий	0,002	36	0	38
Тюльганский	0,19	28	0	39
Шарлыкский	0,001	39	0	40
Ясненский	0,23	27	0	41

Территорией сравнения определён Кваркенский район, показатели кластеризации имеют минимальное значение, 0,11 (30 ранговое место) и 0,6 (26 ранговое место), соответственно.

На основании полученных результатов кластерного метода анализа были проведены качественная и количественная оценка загрязнения воды ЦСПВ ХОС.

3.2 Качественная и количественная оценка загрязнения воды централизованных систем питьевого водоснабжения хлорорганическими соединениями

По данным Государственного доклада (2020) доля проб питьевой воды из источников ЦСПВ населения в Соль-Илецком городском округе, не соответствующих гигиеническим нормам по санитарно-химическим показателям, превышала среднеобластной показатель – 14,6 %, в 2 и более раз в 2019 году.

Сравнительный гигиенический анализ качества питьевой воды ЦСПВ по содержанию ХОС на территориях наблюдения и сравнения показал, что в питьевой воде на территории город Гай не установлены превышения гигиенических нормативов содержания ХОС (Таблица 3.2).

На территории наблюдения Соль-Илецкий район не установлено превышения допустимых концентраций. Концентрации всех ХОС соответствовали санитарным требованиям (Таблица 3.2).

Отсутствуют превышения по всем исследуемым показателям в питьевой воде на территории сравнения Кваркенский район.

Таблица 3.2 – Концентрация хлорорганических веществ в питьевой воде (доля ПДК)

Показатели	Территория наблюдения – город Гай	Территория наблюдения – Соль-Илецкий район	Территория сравнения
2,4 - Д (ПДК ¹ =0,03 мг/л; ПДК ² =0,002 мг/л)	0,041±0,001*	0,057±0,001*	0,003±0,0004
Хлороформ (ПДК ¹ =0,06 мг/л; ПДК ² =0,007 мг/л)	0,021±0,006	0,003±0,0001	0,002±0,0001
Тетрахлорметан (ПДК=0,002 мг/л)	0,267±0,0001*	0,165±0,0003*	0,015±0,0003
1,2-Дихлорэтан (ПДК=0,003 мг/л)	0,225±0,001*	0,138±0,004*	0,0125±0,001
Тетрахлорэтилен (ПДК ¹ =0,02 мг/л; ПДК ² =0,005 мг/л)	0,031±0,0004	0,017±0,0003	0,015±0,0001
Бромдихлорметан (ПДК=0,03 мг/л)	0,024±0,0002	0,015±0,001	0,013±0,001
Дибромхлорметан (ПДК=0,03 мг/л)	0,030±0,0002	0,018±0,0003	0,017±0,001
Бромформ (ПДК=0,1 мг/л)	0,009±0,0002	0,006±0,0003	0,005±0,0004
Трихлорэтилен (ПДК ¹ =0,06 мг/л; ПДК ² =0,005 мг/л)	0,024±0,0003	0,014±0,001	0,013±0,0003
К вода	0,67*	0,43*	0,11

Примечание: достоверность различий с территорией сравнения (*– $p \leq 0,05$); ПДК¹– СанПиН 2.1.4.1074-01; ПДК² – СанПин 1.2.3685-21

Показатель, характеризующий суммарное содержание ХОС в питьевой воде, на территории наблюдения город Гай превышал в 6,0 раза значение показателя территории сравнения и составил 0,67; при этом на территории наблюдения Соль-Илецкий район суммарный коэффициент загрязнения выше в 4,0 раза и составил 0,43 (Рисунок 3.2).

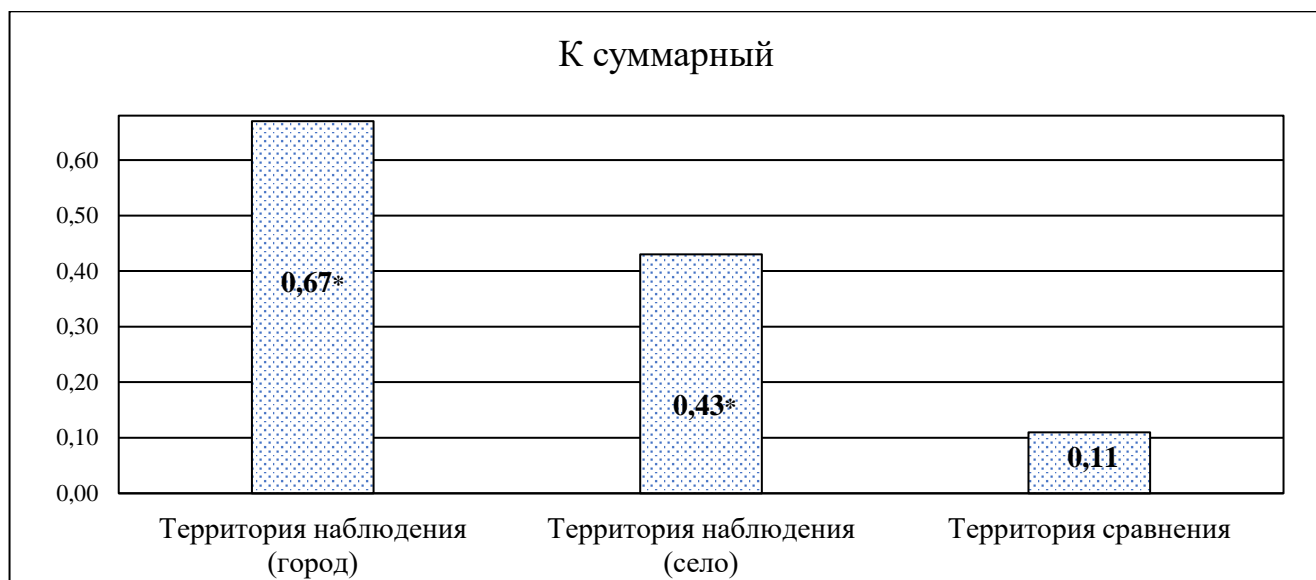


Рисунок 3.2 – Коэффициент загрязнения питьевой воды ($K_{\text{сумм}}$).

Примечание: достоверность различий с территорией сравнения (* – $p \leq 0,05$)

Оценка долевого вклада ХОС в загрязнение питьевой воды на территории наблюдения город Гай показала, что приоритетными соединениями являются тетрахлорметан и 1,2-дихлорэтан (Рисунок 3.3).

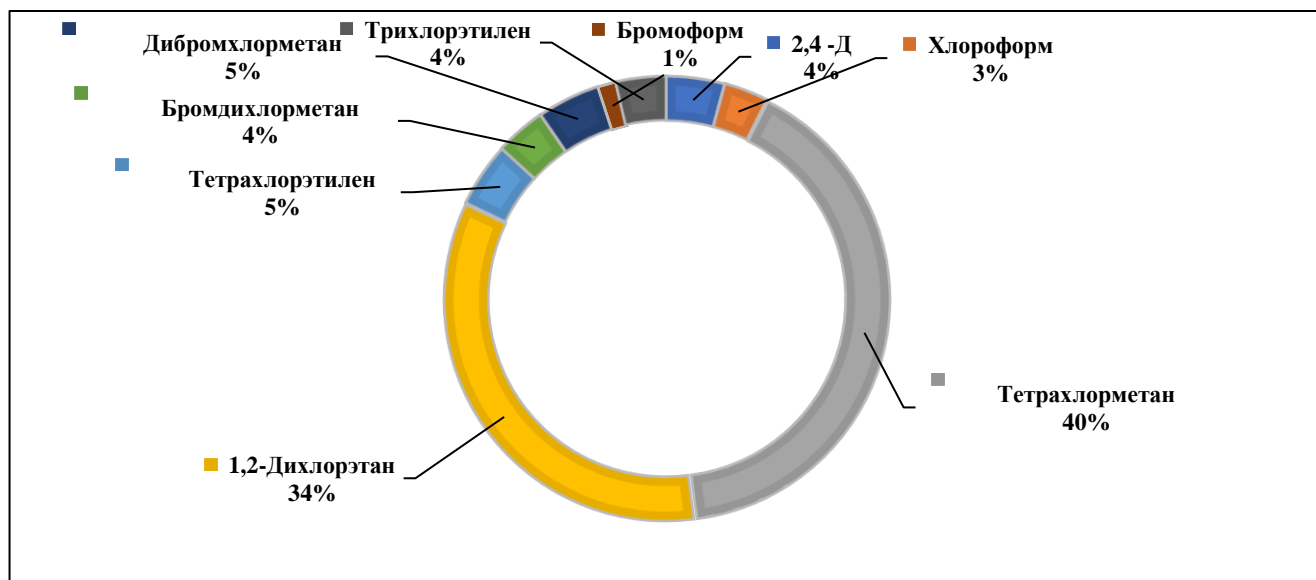


Рисунок 3.3 – Долевой вклад хлорорганических соединений в загрязнение питьевой воды на территории наблюдения город Гай

На территории наблюдения Соль-Илецкий район приоритетным загрязнителем питьевой воды ЦСПВ является 2,4-Д (38%) (Рисунок 3.4).

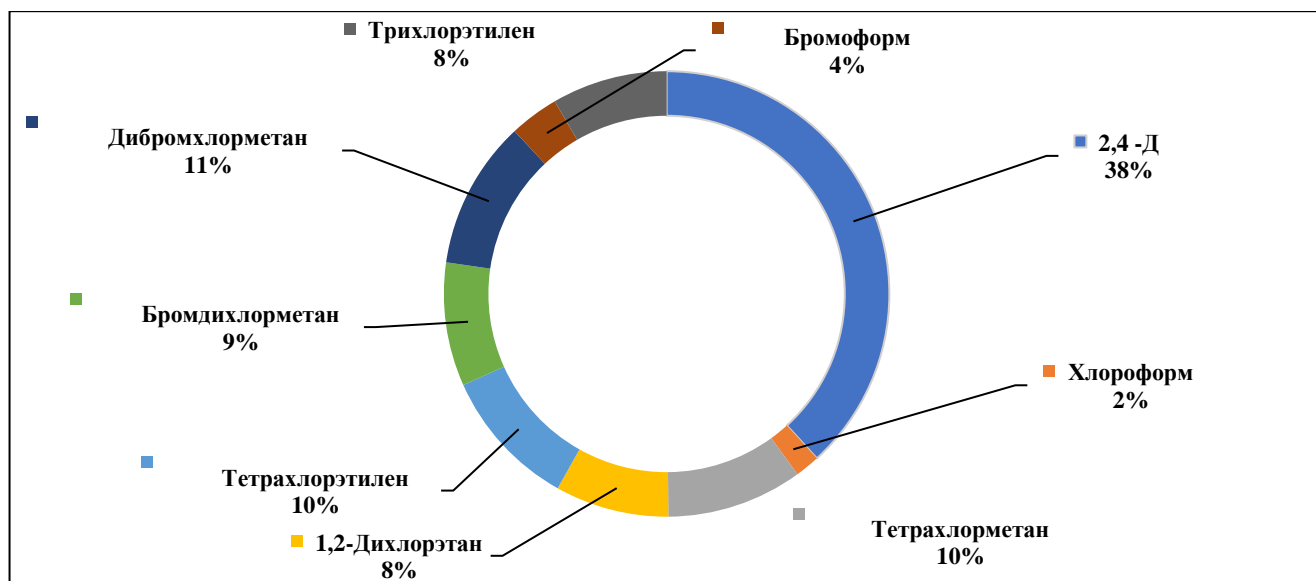


Рисунок 3.4 – Долевой вклад хлорорганических соединений в загрязнение питьевой воды на территории наблюдения Соль-Илецкий район

На территории сравнения к основным загрязняющим ХОС относится дибромхлорметан (Рисунок 3.5).

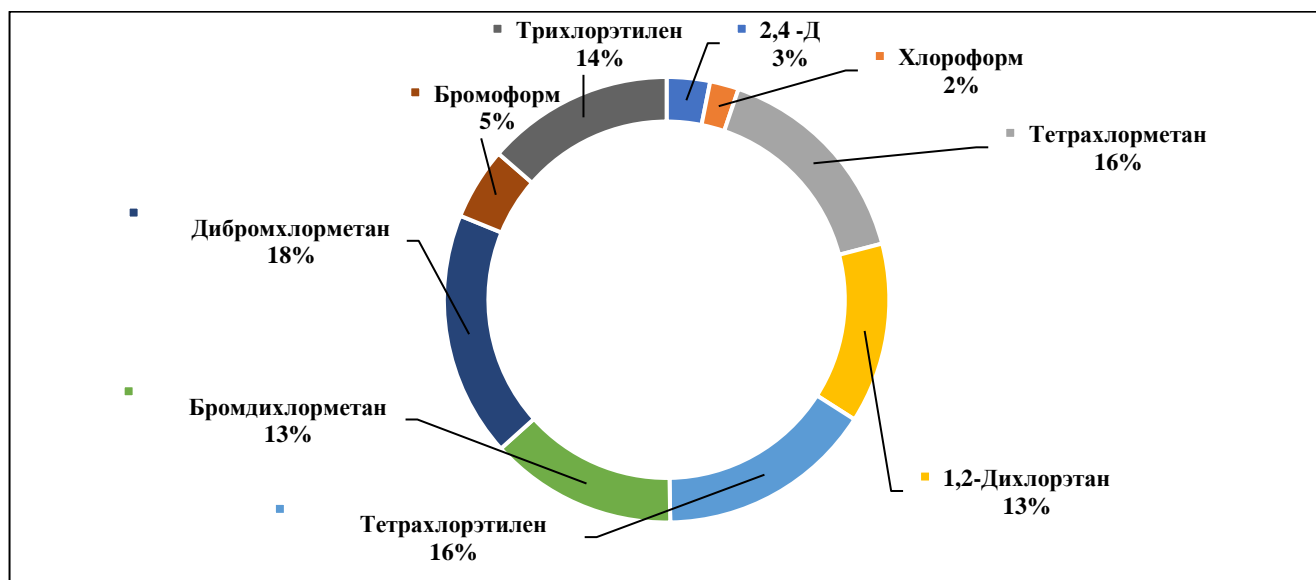


Рисунок 3.5 – Долевой вклад хлорорганических соединений в загрязнение питьевой воды на территории сравнения Кваркенский район

В целом, анализ питьевой воды на территории наблюдения город Гай показал, что приоритетными загрязнителями являются тетрахлорметан и 1,2-дихлорэтан. Суммарный показатель загрязнения составил 0,67. В общей структуре загрязнения ХОС доля тетрахлорметана составляет 40%, 1,2-дихлорэтана - 34%, что обуславливает более половины вклада в суммарную нагрузку.

Гигиенический анализ питьевой воды на территории наблюдения Соль-Илецкий район позволил установить приоритетные загрязнители: 2,4-Д (38%), определяющий основной вклад в общую структуру загрязнения ХОС. Суммарный показатель загрязнения составил 0,43.

На территории сравнения Кваркенский район суммарный коэффициент загрязнения составил 0,11, 18% вклада определяется содержанием дибромхлорметана в питьевой воде ЦСПВ.

В соответствии с целью исследования в качестве характера экспозиции рассматривался пероральный путь поступления ХОС из питьевой воды распределительной сети ЦСПВ. В связи с этим, был проведен расчет среднесуточных доз ХОС для взрослого и детского населения за период с 2006 по 2019 годы.

При анализе суточного значения экспозиции ХОС на территории наблюдения город Гай, установлено, что существенный вклад в суммарное значение экспозиции соединениями питьевой воды для взрослого населения определяется содержанием 1,2-дихлорэтана (35%), хлороформом (16%) и 2,4-Д (9%). Для детского населения основной вклад определяется содержанием 1,2-дихлорэтана (35%), хлороформа (16%) и 2,4-Д (10%) (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Суточная экспозиция хлорорганическими соединениями на территории наблюдения город Гай (мг/кг*день), (взрослое и детское население)

Показатели	Питьевая вода (взрослые)	Вклад, %	Питьевая вода (дети)	Вклад, %
2,4-Д	0,00004	11	0,00014	11
Хлороформ	5,86E-05	16	0,00021	16
Тетрахлорметан	1,52E-05	4	5,33E-05	4
1,2-Дихлорэтан	0,00013	35	0,00045	35
Тетрахлорэтилен	1,74E-05	5	0,000061	5
Бромдихлорметан	2,06E-05	6	0,000072	6
Дибромхлорметан	2,57E-05	7	0,00009	7
Бромоформ	2,57E-05	7	0,00009	6
Трихлорэтилен	3,86E-05	9	0,00012	10

При анализе суточной экспозиции ХОС питьевой воды для взрослого населения на территории наблюдения Соль-Илецкий район, установлено, что первый ранг в суммарное значение экспозиции по вкладу принадлежит 2,4-Д (37%), второй – 1,2-дихлорэтану (20%), третий – трихлорэтилену (11%). Для детского населения первое ранговое место занимает 2,4-Д (35%), второе – 1,2-дихлорэтан (17%), и третье – трихлорэтилен (13%) (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Суточная экспозиция хлорорганическими соединениями на территории наблюдения Соль-Илецкий район (мг/кг*день), (взрослое и детское население)

Показатели	Питьевая вода (взрослые)	Вклад, %	Питьевая вода (дети)	Вклад, %
2,4-Д	7,14E-05	37	0,00025	35
Хлороформ	8,57E-06	4	0,00003	5
Тетрахлорметан	8,57E-06	4	0,00003	5
1,2-Дихлорэтан	3,48E-05	20	0,00012	17
Тетрахлорэтилен	8,57E-06	4	0,00003	5
Бромдихлорметан	1,14E-05	6	0,00004	6
Дибромхлорметан	1,43E-05	7	0,00005	7
Бромоформ	1,43E-05	7	0,00005	7
Трихлорэтилен	2,14E-05	11	0,000075	13

На территории сравнения анализ экспозиции ХОС питьевой воды показал, что основной вклад для взрослого населения определяется содержанием 1,2-дихлорэтана (44%) и трихлорэтилена (13%) (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Суточная экспозиция хлорорганическими соединениями на территории сравнения Кваркенский район (мг/кг*день), (взрослое и детское население)

Показатели	Питьевая вода (взрослые)	Вклад, %	Питьевая вода (дети)	Вклад, %
2,4-Д	3,18E-06	2	1,11E-05	2
Хлороформ	1,64E-05	6	5,75 E-05	8
Тетрахлорметан	0,000015	5	5,25 E-05	6
1,2-Дихлорэтан	0,00013	44	0,00044	37
Тетрахлорэтилен	0,000015	5	5,25 E-05	6
Бромдихлорметан	0,00002	7	0,00007	11
Дибромхлорметан	0,00003	9	8,75 E-05	8
Бромоформ	0,00003	9	8,75 E-05	8
Трихлорэтилен	0,00004	13	0,00013	14

Основной вклад в суммарное значение экспозиции ХОС для детского населения в питьевой воде определяется содержанием 1,2-дихлорэтана (37%), трихлорэтилена (14%) и бромдихлорметана (11%).

Таким образом, для территории наблюдения город Гай характерна высокая экспозиция для взрослого и детского населения от содержания в питьевой воде 2,4-Д (0,00004 и 0,00014 мг/кг*день) и 1,2 – дихлорэтана (0,00013 и 0,00045 мг/кг*день), соответственно.

Для территории наблюдения Соль-Илецкий район максимальные значения суточной экспозиции характерны для 2,4-Д (7,14E-05мг/кг*день) и 1,2-дихлорэтана (3,48E-05) – взрослое население и для 2,4-Д (0,00025мг/кг*день) и 1,2-дихлорэтана (0,00012 мг/кг*день) – детское население.

На территории сравнения Кваркенский район высоких показателей не выявлено.

Для характеристики недействующих уровней неканцерогенного риска, связанного с загрязнением питьевой воды ХОС, рассчитанные дозы позволяют перейти к этапу оценки зависимости «экспозиция-ответ».

3.3 Оценка зависимости «экспозиция-ответ» для характеристики недействующих уровней неканцерогенного риска, связанных с загрязнением питьевой воды хлорорганическими соединениями

На данном этапе исследования была проведена оценка зависимости «экспозиция-ответ» для характеристики недействующих уровней неканцерогенного риска, связанного с загрязнением питьевой воды ХОС.

На основании проведенной оценки риска для здоровья взрослого населения города Гая установлено, что при хроническом пероральном воздействии исследуемых ХОС, превышения допустимого значения коэффициента опасности ($HQ=1$) не наблюдалось (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Индивидуальный неканцерогенный риск от хлорорганических соединений, поступающих с питьевой водой, (взрослое население)

Показатели	Территория наблюдения – город Гай	Территория наблюдения – Соль-Илецкий район	Территория сравнения – Кваркенский район	Органы и системы
1	2	3	4	5
2,4-Д	0,004± 0,0001*	0,003± 0,0001*	0,0003± 0,00004	Эндокринная система, печень
Хлороформ	0,006± 0,001	0,002± 0,0001	0,001± 0,0001	Эндокринная система, печень, ЦНС

Продолжение таблицы 3.6

1	2	3	4	5
Тетрахлорметан	0,022± 0,00001*	0,021± 0,00004*	0,012± 0,00002	Печень, поджелудочная железа
1,2-Дихлорэтан	0,045± 0,0002	0,025± 0,001*	0,043± 0,0003	-
Тетрахлорэтилен	0,002± 0,00003	0,001± 0,00002	0,0015± 0,00001	Печень, ЦНС
Бромдихлорметан	0,0013± 0,00001	0,0011± 0,0001	0,00010± 0,0001	Печень
Дибромхлорметан	0,0014± 0,00001	0,0011± 0,00002	0,0009± 0,0001	Печень
Бромформ	0,0011± 0,00002	0,0008± 0,0001	0,0005± 0,0001	Печень
Трихлорэтилен	0,129± 0,002*	0,125± 0,01*	0,071± 0,002	Печень, ЦНС
HQ	0,21	0,18	0,13	

Примечание: достоверность различий с территорией сравнения (* – $p \leq 0,05$)

Коэффициент опасности находился в пределах допустимых уровней: 2,4-Д – до 0,004 HQ, хлороформ – до 0,006 HQ, тетрачлорметан – до 0,022 HQ, 1,2 – дихлорэтан – до 0,045 HQ, тетрачлорэтилен – до 0,002 HQ, бромдихлорметан – до 0,0013 HQ, дибромхлорметан – до 0,0014 HQ, бромформ – до 0,0011 HQ, трихлорэтилен – до 0,129 HQ.

В отношении ХОС, поступающих с питьевой водой взрослому населению Соль-Илецкого района, результаты расчетов коэффициента опасности показали отсутствие превышений допустимых уровней (HQ=1). Коэффициент опасности для 2,4-Д – 0,003 HQ, для хлороформа – до 0,002 HQ, для тетрачлорметана – до 0,021 HQ, для 1,2-дихлорэтана – до 0,025 HQ, для тетрачлорэтилена – до 0,001 HQ, для бромдихлорметана – до 0,0011 HQ, для дибромхлорметана – до 0,0011 HQ, для бромформа – до 0,0008 HQ, для трихлорэтилена – до 0,125 HQ.

Анализ неканцерогенного риска для здоровья взрослого населения Кваркенского района показал, что при поступлении ХОС с питьевой водой

превышения допустимого значения коэффициента опасности ($HQ=1$) не наблюдалось. Коэффициент опасности: 2,4-Д – до 0,0003 HQ, хлороформ – до 0,001 HQ, тетрахлорметан – до 0,012 HQ, 1,2 – дихлорэтан – до 0,043 HQ, тетрахлорэтилен – до 0,0015 HQ, бромдихлорметан – до 0,0010 HQ, дибромхлорметан – до 0,0009 HQ, бромформ – до 0,0005 HQ, трихлорэтилен – до 0,071 HQ, значения которого не превышали допустимых уровней.

Результаты сравнительного анализа неканцерогенного риска для здоровья взрослого населения, проживающих на территориях наблюдения, показали, что в условиях перорального поступления 2,4-Д с питьевой водой выявлено достоверное повышение неканцерогенного риска как на территории наблюдения город Гай, так и на территории наблюдения Соль-Илецкий район – в 13 и 10 раз, соответственно, относительно показателей территории сравнения.

Наблюдалось достоверное повышение показателя неканцерогенного риска тетрахлорметана и трихлорэтилена на территориях наблюдений Гай и Соль-Илецкий район в 1,83 и 1,75 раза, 1,81 и 1,76 раза, соответственно, относительно аналогичного показателя территории сравнения Кваркенский район.

По результатам оценки опасности установлено, что повышенный уровень 2,4-Д в питьевой воде ЦСПВ может быть причиной метаболических нарушений.

Гигиеническая оценка неканцерогенного риска для критических органов и систем, показала, что на территории наблюдения Соль-Илецкий район риск для эндокринной системы достоверно выше относительно показателя территории сравнения ($p \leq 0,05$) для взрослого населения в 4 раза, для печени и поджелудочной железы – достоверно выше в 2 раза (Таблица 3.7). Стоит отметить, что рассчитанный риск воздействия на органы и системы соответствует гигиеническим критериям.

Таблица 3.7 – Неканцерогенный риск на органы и системы от хлорорганических соединений, поступающих с питьевой водой, (взрослое население)

Органы/Системы	Территория наблюдения – город Гай	Территория наблюдения – Соль-Илецкий район	Территория сравнения – Кваркенский район
Эндокринная система	0,01	0,005*	0,0013
Центральная нервная система	0,137	0,128	0,074
Печень	0,166*	0,155*	0,089
Поджелудочная железа	0,022	0,021*	0,012

Примечание: достоверность различий с территорией сравнения (* – $p \leq 0,05$)

Установлено, что при хроническом пероральном поступлении ХОС формируются приемлемые неканцерогенные риски развития патологии со стороны эндокринной системы, печени, поджелудочной железы и ЦНС.

Индекс опасности (ИИ) развития патологии со стороны систем и органов на территории город Гай составляет: для эндокринной системы – ИИ=0,01, центральной нервной системы – ИИ=0,137, печени – ИИ=0,166, поджелудочной железы – ИИ=0,022 при допустимом значении индекса опасности <1.

На территории Соль-Илецкий район: для эндокринной системы – ИИ=0,005, центральной нервной системы – ИИ=0,128, печени – ИИ=0,155, поджелудочной железы – ИИ=0,021 при допустимом значении индекса опасности <1.

Индекс опасности на территории сравнения Кваркенский район составляет: для эндокринной системы – ИИ=0,0013, центральной нервной системы – ИИ=0,074, печени – ИИ=0,089, поджелудочной железы – ИИ=0,012 при допустимом значении индекса опасности <1.

Превышения допустимого значения коэффициента опасности (Н_к=1) при хроническом пероральном воздействии исследуемых ХОС не наблюдалось согласно проведенной оценки риска для здоровья детского населения город Гай. Коэффициент опасности: 2,4-Д – до 0,014 Н_к, хлороформ – до 0,021 Н_к, тетрахлорметан – до 0,076 Н_к, 1,2 – дихлорэтан – до 0,16 Н_к, тетрахлорэтилен –

до 0,006 НQ, бромдихлорметан – до 0,0037 НQ, дибромхлорметан – до 0,0051 НQ, бромоформ – до 0,0048 НQ, трихлорэтилен – до 0,45 НQ, не превышал допустимых значений (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Индивидуальный неканцерогенный риск от хлорорганических соединений, поступающих с питьевой водой, (детское население)

Показатели	Территория наблюдения – город Гай	Территория наблюдения – Соль-Илецкий район	Территория сравнения – Кваркенский район	Органы и системы
2,4-Д	0,014±0,0003*	0,012±0,0002*	0,001±0,0001	Эндокринная система, печень
Хлороформ	0,021±0,006*	0,003±0,0001*	0,01±0,001	Эндокринная система, печень, ЦНС
Тетрахлорметан	0,076±0,00003	0,043±0,0001	0,1±0,0002	Печень, поджелудочная железа
1,2-Дихлорэтан	0,16±0,001	0,086±0,002	0,15±0,001	-
Тетрахлорэтилен	0,006±0,0001	0,003±0,0001	0,01±0,0001	Печень, ЦНС
Бромдихлорметан	0,0037±0,00003	0,0021±0,0001	0,0012±0,0003	Печень
Дибромхлорметан	0,0051±0,00003*	0,0034±0,0001*	0,0021±0,0002	Печень
Бромоформ	0,0048±0,0001	0,0031±0,0002	0,0019±0,0003	Печень
Трихлорэтилен	0,45±0,01	0,25±0,02	0,44±0,01	Печень, ЦНС
НQ	0,74	0,72	0,41	

Примечание: достоверность различий с территорией сравнения (*– $p \leq 0,05$)

Выполненные расчеты коэффициента опасности в отношении ХОС, поступающих с питьевой водой в организм детского населения Соль-Илецкого района, показали отсутствие превышений допустимых значений ($HQ=1$). Значение коэффициента опасности для 2,4-Д - 0,012 НQ, для хлороформа – до 0,003 НQ, для тетрахлорметана – до 0,043 НQ, для 1,2-дихлорэтана – до 0,086 НQ, для тетрахлорэтилена – до 0,003 НQ, для бромдихлорметана – до 0,0021 НQ, для дибромхлорметана – до 0,0034 НQ, для бромоформа – до 0,0031 НQ, для трихлорэтилена – до 0,25 НQ.

При поступлении исследуемых соединений с питьевой водой не наблюдалось превышения допустимого значений коэффициента опасности ($HQ=1$) для здоровья детского населения Кваркенского района. Коэффициент опасности: 2,4-Д – до 0,001 НQ, хлороформ – до 0,01 НQ, тетрахлорметан – до 0,1 НQ, 1,2 – дихлорэтан

– до 0,15 НQ, тетрахлорэтилен – до 0,01 НQ, бромдихлорметан – до 0,0012 НQ, дибромхлорметан – до 0,0021 НQ, бромформ – до 0,0019 НQ, трихлорэтилен – до 0,44 НQ, не превышал допустимых уровней.

Сравнительный анализ полученных значений индексов опасности у детского населения территорий наблюдения и сравнения показал, что при хроническом пероральном поступлении ХОС с питьевой водой формируются допустимые уровни неканцерогенного риска нарушений со стороны эндокринной системы (НИ от 0,015 до 0,035), центральной нервной системы (НИ от 0,256 до 0,48), печени (НИ от 0,319 до 0,581) и поджелудочной железы (НИ от 0,043 до 0,076) (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Неканцерогенный риск на органы и системы от хлорорганических соединений, поступающих с питьевой водой, (детское население)

Органы/Системы	Территория наблюдения – город Гай	Территория наблюдения – Соль-Илецкий район	Территория сравнения – Кваркенский район
Эндокринная система	0,035*	0,015*	0,011
Центральная нервная система	0,48	0,256	0,46
Печень	0,581*	0,537*	0,319
Поджелудочная железа	0,076	0,043	0,1

Примечание: достоверность различий с территорией сравнения (* – $p \leq 0,05$)

Гигиеническая оценка неканцерогенного риска для критических органов и систем, показала, что на территории город Гай риск для эндокринной системы достоверно выше ($p \leq 0,05$) для детского населения в 3 раза, на территории наблюдения Соль-Илецкий район – в 1,4 раза, для печени и поджелудочной железы достоверно выше в 2 раза для детского населения, как на территории наблюдения город Гай, так и территории наблюдения Соль-Илецкий район, относительно показателей территории сравнения.

Установленные приемлемый уровень неканцерогенного риска для критических органов и систем (эндокринная система, поджелудочная железа, печень), отсутствие превышения гигиенических нормативов и особенности

структуры загрязнения питьевой воды ЦСПВ позволяют предположить о проявлении не изученных дизрапторных свойств ХОС в общем, и 2,4-Д, в частности.

С учетом полученных результатов в главе 3, проведен анализ первичной и общей заболеваемости населения Оренбургской области по болезням эндокринной системы.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ позволил установить отсутствие превышений гигиенических нормативов по содержанию ХОС в воде ЦСПВ, допустимые риски для детей и взрослых на всех анализируемых территориях. При этом данные статистики и ранее проведенные исследования (Борщук Е.Л. и соав., 2021) по РФ и Оренбургской области свидетельствуют о высоком уровне заболеваемости и смертности по классу «неинфекционные заболевания» в РФ и ПФО, что может свидетельствовать о наличии других факторов. В связи с этим предстоит выяснить популяционно-географические особенности заболеваемости по классу «неинфекционные заболевания» и провести сравнительный анализ на изучаемых территориях.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

4.1 Анализ первичной и общей заболеваемости населения Оренбургской области по классу «болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ»

В современном мире болезни эндокринной системы являются важной медико-социальной проблемой. Анализ материала, который показывает изменения в структуре, распространенности, уровне эндокринных заболеваний на территориях среди разных возрастных групп населения, проживающих в отличающихся условиях жизни, позволит раскрыть этиологию и стать основой для профилактики и своевременного выявления эндокринных нарушений.

Сравнительный анализ первичной заболеваемости всего населения Оренбургской области и РФ по классу заболеваний болезней эндокринной системы за 2006-2019 гг. показал, что на протяжении изучаемого периода в Оренбургской области наблюдается рост заболеваемости с 16,1 до 23,5 случаев на 1000 населения ($p \leq 0,05$) и занимают 10 ранговое место (2,64%) в структуре первичной заболеваемости, среди детей от 0 до 14 лет - 8 ранговое место, а среди подростков 15-17 лет - 6 ранговое место. При этом среди взрослого населения Оренбургской области данный показатель увеличился в 1,05 раз (с 17,5 до 18,4 случаев на 1000 взрослого населения), а в 2,1 раза (с 19,8 до 41,4 случаев на 1000 детского населения в возрасте 0-14 лет). Показатель общей заболеваемости болезнями эндокринной системы всего населения Оренбургской области варьирует от 65,5 до 112,4 случаев

на 1000 населения, что выше, чем в целом по РФ (от 53,1 до 87,4 случаев на 1000 населения) и в общей структуре заболеваемости занимают 6 место (5,8%). Уровень общей эндокринной заболеваемости в 2019 г составил 186,2 случаев на 1000 подростков данного возраста, что значительно превышает данные РФ (106,2 случаев на 1000 подростков 15-17 лет). Следует отметить, что отмечается увеличение показателя общей заболеваемости в 2,4 раза среди детского населения (с 1490,5 случаев на 100 тыс. населения до 3105,3 случаев на 100 тыс. населения), чем в РФ.

Сравнительный анализ среднемноголетнего показателя общей заболеваемости болезнями эндокринной системы взрослого населения показал статистически значимые различия уровня заболеваемости на территориях наблюдения относительно территории сравнения (Рисунок 4.1).

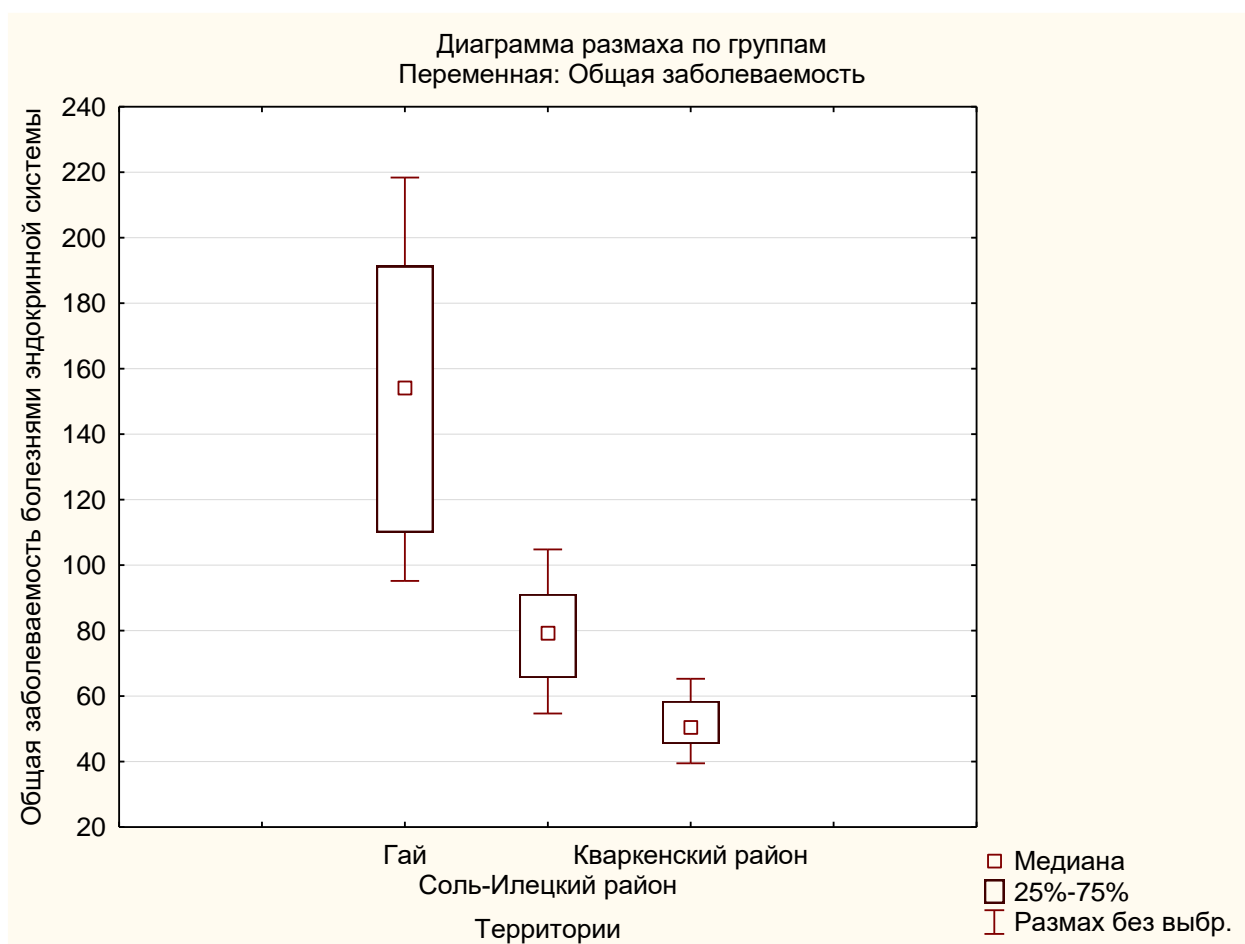


Рисунок 4.1 – Показатель общей заболеваемости болезнями эндокринной системы на территориях наблюдения (случаи на 1000 взрослого населения)

На территориях наблюдения уровень заболеваемости достоверно выше ($p \leq 0,05$), чем на территории сравнения.

Анализ показателя общей заболеваемости болезнями эндокринной системы детского населения (дети 0-14 лет) на выделенных территориях позволил установить достоверные различия ($p \leq 0,05$) на территориях наблюдения относительно территории сравнения. При этом стоит отметить, что достоверные различия имеются и при сравнении территорий наблюдений (Рисунок 4.2).

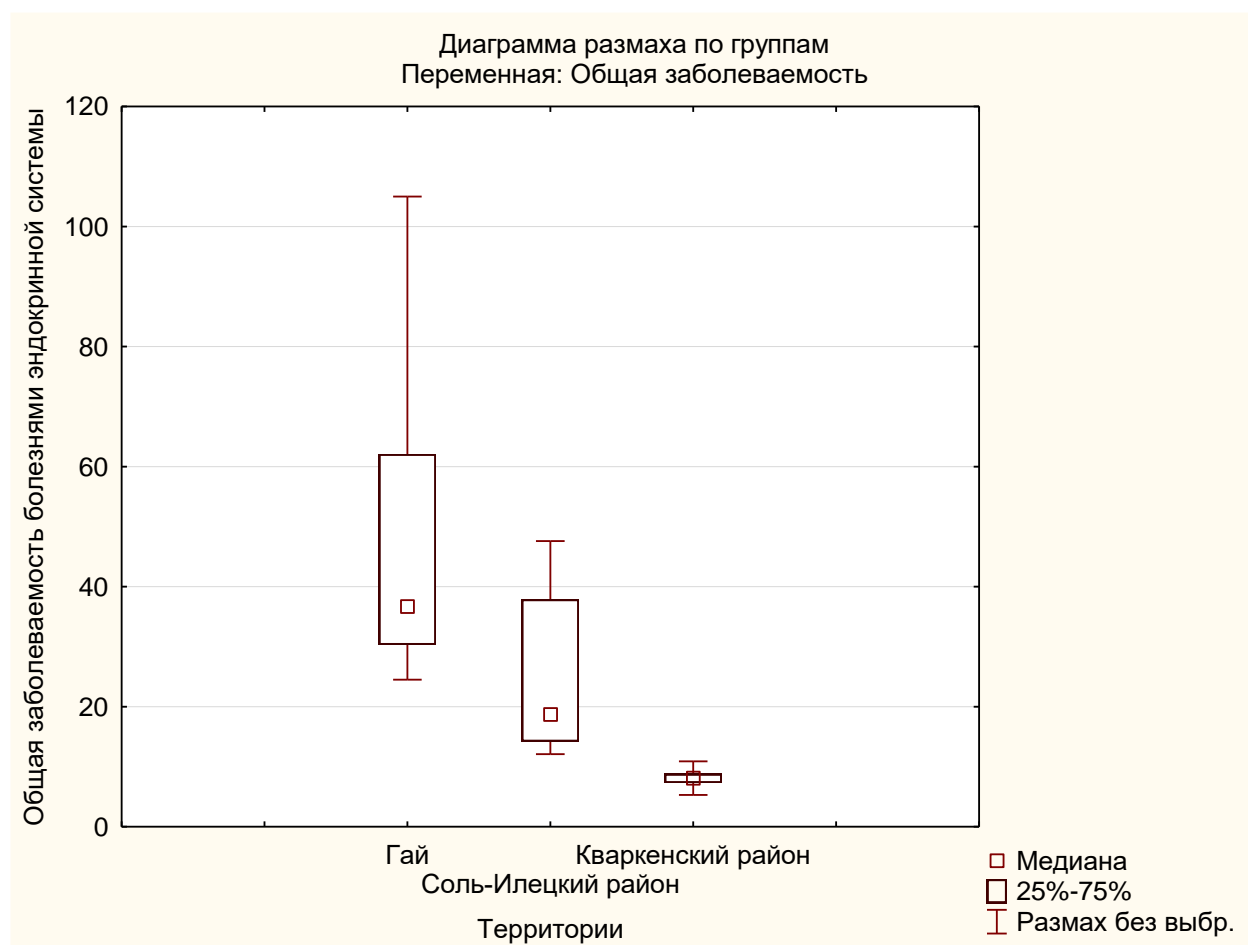


Рисунок 4.2 – Показатель общей заболеваемости болезнями эндокринной системы на территориях наблюдения (случаи на 1000 детского населения, 0-14 лет)

Исследование динамики общей заболеваемости болезнями эндокринной системы у взрослого населения позволило установить, что показатель на территории сравнения ниже, чем на территории город Гай. Стоит отметить, что на территории город Гай установлена положительная тенденция к росту общей

заболеваемости, в то время как на территории Соль-Илецкий район установлена зависимость на снижение показателя (Рисунок 4.3).

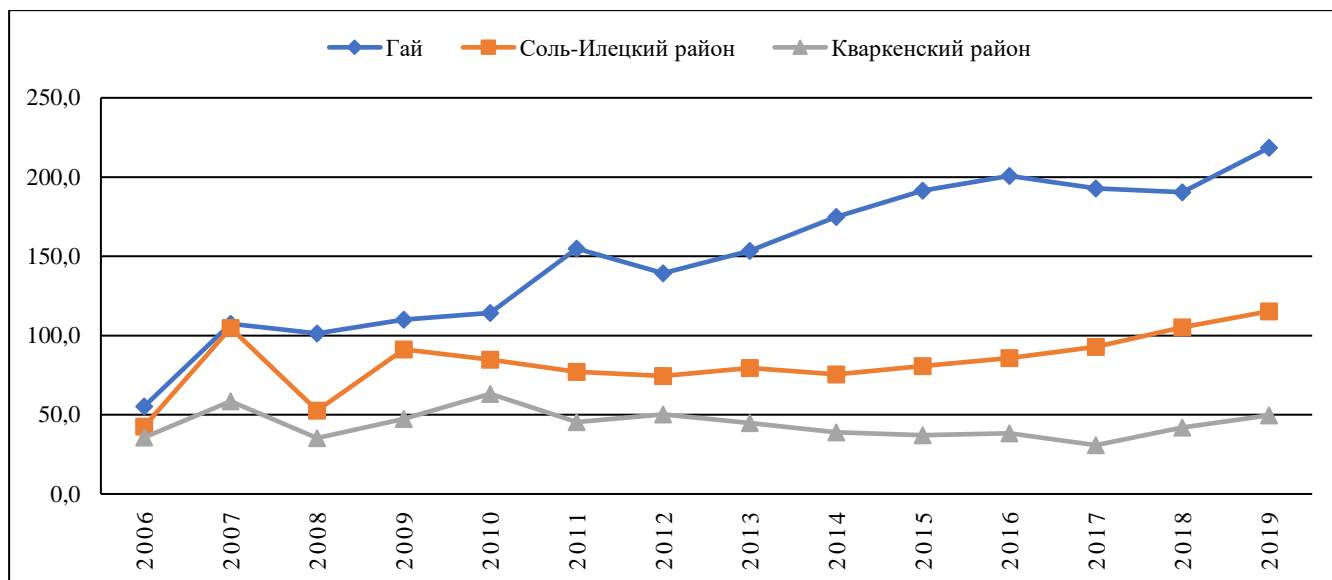


Рисунок 4.3 - Динамика общей заболеваемости болезнями эндокринной системы в 2006-2019 гг. (случаи на 1000 взрослого населения)

На территории город Гай отмечается характерное направление к росту общей заболеваемости болезнями эндокринной системы у детского населения за анализируемый период (Рисунок 4.4).

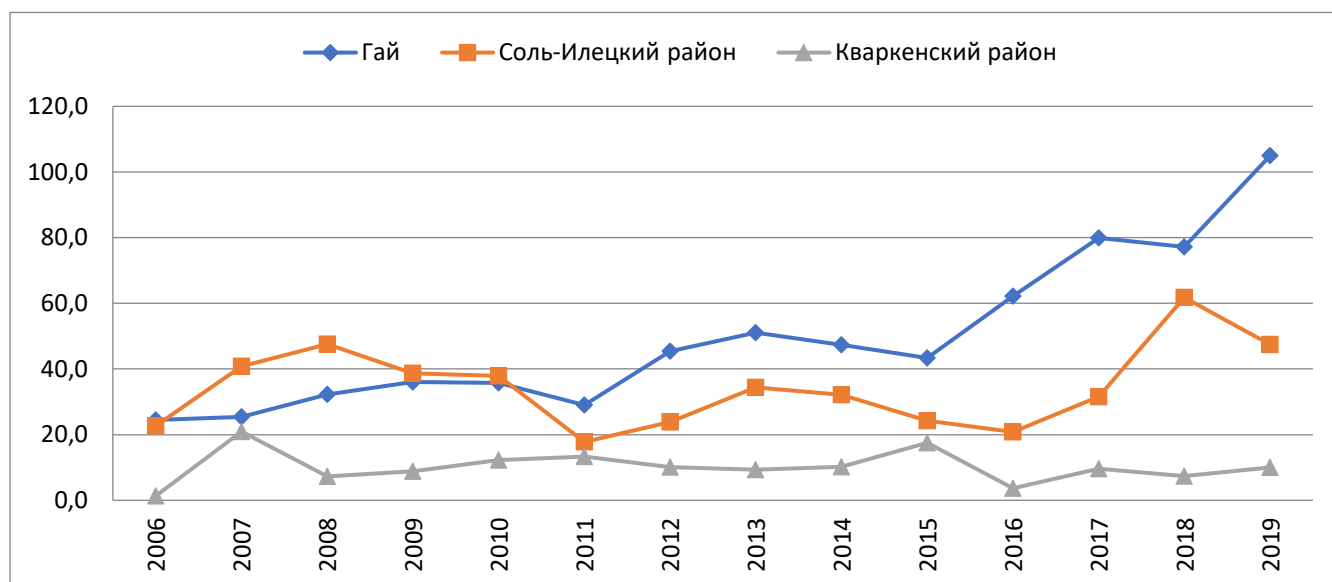


Рисунок 4.4 - Динамика общей заболеваемости болезнями эндокринной системы в 2006-2019 гг. (случаи на 1000 детского населения, 0-14 лет)

При оценке динамики общей заболеваемости у детского населения как на территории наблюдения Соль-Илецкий район, так и на территории наблюдения

город Гай, установлены одинаковые тенденции развития заболеваемости. Поэтому, можно предположить, что данные территории характеризуются одинаковой зависимостью и закономерностью формирования показателя общей заболеваемости, которые возможно определяются состоянием питьевой воды и ее влиянием на состояние здоровья населения. На следующем этапе изучения проведен анализ динамики первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы на территориях наблюдения.

Результаты проведенного анализа динамики первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы у взрослого населения показали, что на территории город Гай самая высокая заболеваемость в 2014 году, которая составила 20,8 случаев на 1000 населения, при этом самая низкая заболеваемость в 2012 году (Рисунок 4.5).

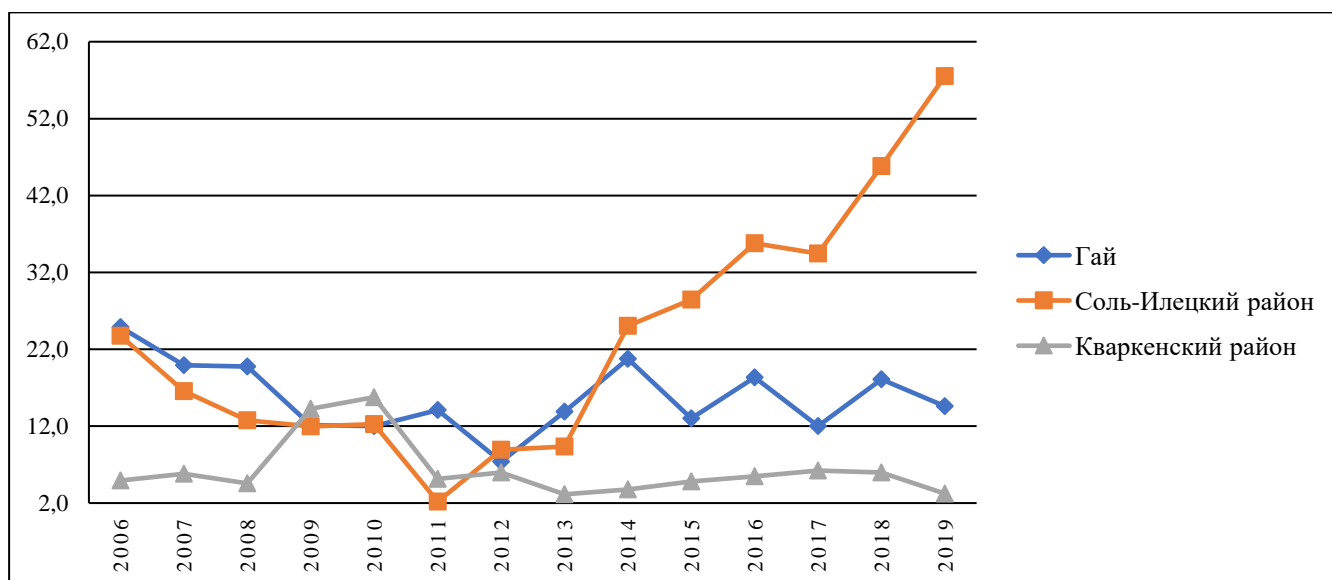


Рисунок 4.5 - Динамика первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы в 2006-2019 гг. (случаи на 1000 взрослого населения)

На территории наблюдения Соль-Илецкий район самая высокая заболеваемость отмечалась в 2019 году и составила 57,5 случаев на 1000 взрослого населения; самая низкая – в 2011 году.

Как показывают результаты исследований, представленных на Рисунке 4.6, на территории наблюдения город Гай отмечалась самая высокая первичная заболеваемость болезнями эндокринной системы у детского населения в 2015 году,

которая составила 30,0 случаев на 1000 населения, а самая низкая заболеваемость зафиксирована в 2007 году.

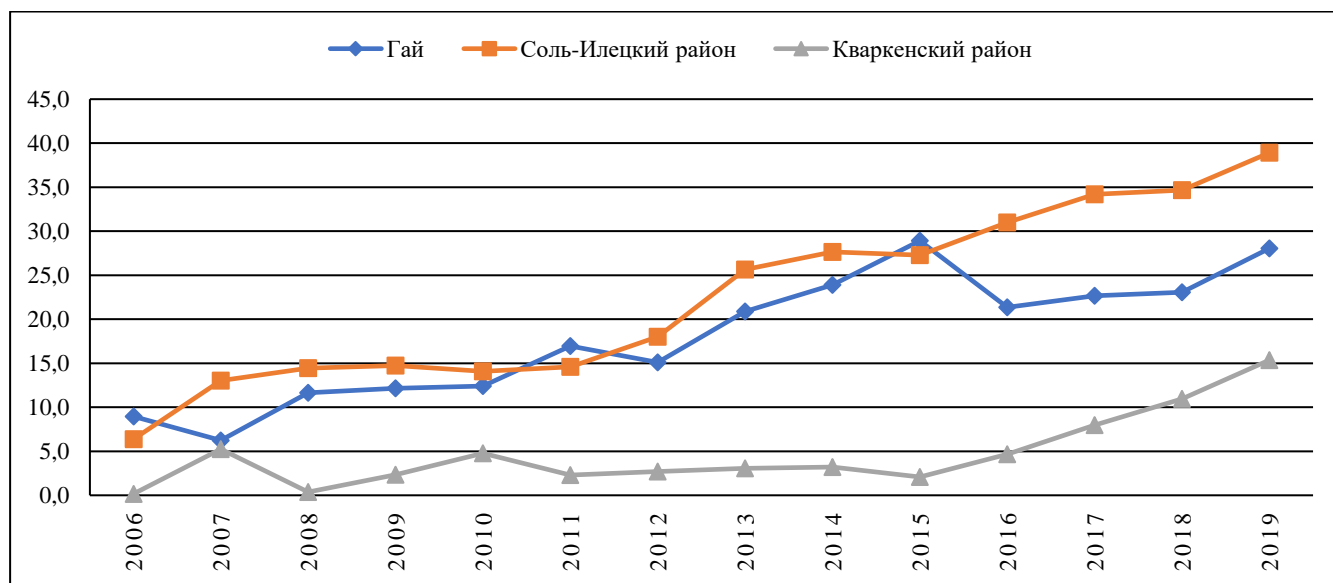


Рисунок 4.6 - Динамика первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы в 2006-2019 гг. (случаи на 1000 детского населения, 0-14 лет)

На территории наблюдения Соль-Илецкий район самая высокая заболеваемость отмечалась в 2019 году и составила 40,0 случаев на 1000 населения; самая низкая заболеваемость зафиксирована в 2006 году. Следует отметить, что на территории сравнения отмечалась самая высокая заболеваемость в 2019 году и составила 15,0 случаев на 1000 населения.

Как показали результаты проведенного анализа динамики первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы детского населения (подростки 15-17 лет) на территории город Гай самая высокая заболеваемость отмечена в 2016 году, которая составила 87,7 случаев на 1000 населения, а самая низкая заболеваемость зафиксирована на протяжении с 2006-2010 годы. На территории город Гай самая высокая заболеваемость наблюдалась в 2018 году и составила 98,7 случаев на 1000 населения; самая низкая заболеваемость зафиксирована в 2006 году (Рисунок 4.7).

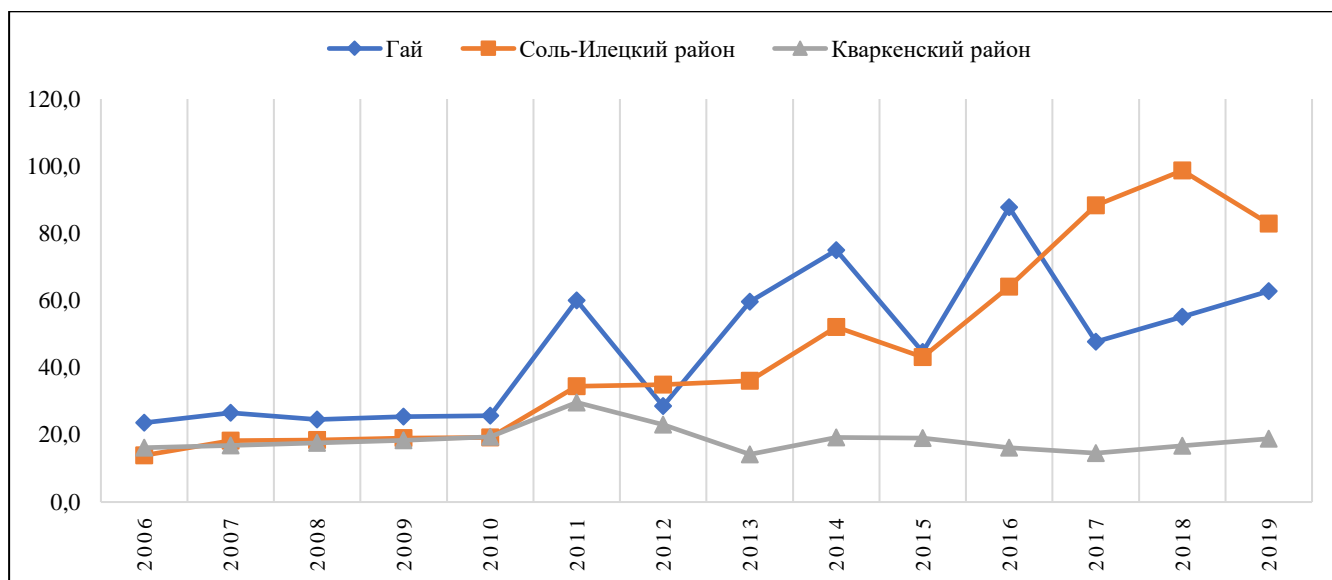


Рисунок 4.7 - Динамика первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы в 2006-2019 гг. (случаев на 1000 детского населения, подростки 15-17 лет)

В целом, проведенный анализ динамики первичной и общей заболеваемости болезнями эндокринной системы у населения разного возраста позволил установить тенденцию к росту и продолжить дальнейшее исследование с использованием данных показателей.

Как показывают результаты исследований, представленные в Таблице 4.1, на территории наблюдения город Гай показатель первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы составляет $24,2 \pm 3,4$ случаев на 1000 взрослого населения; первичная заболеваемость болезнями эндокринной системы выше в 3,5 раза ($p \leq 0,05$), чем на территории сравнения и составляет $41,6 \pm 5,3$ случаев на 1000 населения (подростки 15-17 лет); первичная заболеваемость болезнями эндокринной системы составляет $22,7 \pm 3,4$ случаев на 1000 населения (дети 0-14 лет).

Таблица 4.1 – Первичная заболеваемость болезнями эндокринной системы (случаев на 1000 населения)

Группа населения	Территория наблюдения – город Гай	Территория наблюдения – Соль-Илецкий район	Территория сравнения – Кваркенский район
Взрослое население	24,2±3,4	41,59±2,7*	6,03±2,3
Подростки	41,6±5,3*	73,1±6,8*	11,8±3,6
Детское население	22,7±3,4	38,2±3,8*	6,19±1,8

Примечание: достоверность различий с территорией сравнения (* – $p \leq 0,05$)

На территории наблюдения Соль-Илецкий район первичная заболеваемость болезнями эндокринной системы превышала в 7 раз ($p \leq 0,05$) и составила 41,59±2,7 случаев на 1000 взрослого населения, чем на территории сравнения; показатель первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы увеличился в 6,2 раза ($p \leq 0,05$) на территории наблюдения Соль-Илецкий район и составил 73,1±6,8 случаев на 1000 населения (подростки 15-17 лет). Первичная заболеваемость болезнями эндокринной системы составила 38,2±3,8 случаев на 1000 детского населения, что в 6 раз выше, чем на территории сравнения ($p \leq 0,05$).

Таким образом, наиболее неблагоприятные тенденции наблюдаются на территории наблюдения Соль-Илецкий район с повышенным хлорорганическим загрязнением питьевой воды и высоким долевым вкладом 2,4-Д в структуру загрязнения, а именно, высокие достоверные значения среднемноголетнего показателя общей заболеваемости среди взрослого и детского населения, тенденция к росту показателя общей заболеваемости болезнями эндокринной системы у детского населения, самые высокие уровни показателя первичной заболеваемости - 40,0 случаев на 1000 детского населения в 2019 году и 98,7 случаев на 1000 населения (подростки 15-17 лет) в 2018 году, значительные достоверные превышения показателя первичной заболеваемости в 6-7 раз среди всех исследуемых возрастных групп, по сравнению с территорией сравнения.

4.2 Оценка и параметризация связи заболеваемости по классу «эндокринные заболевания» с уровнем загрязнения хлорорганическими соединениями воды централизованных систем питьевого водоснабжения на основе математического моделирования

Анализ зависимости первичной заболеваемости на 1000 взрослого населения от содержания ХОС в питьевой воде на территории город Гай выявил наличие связи между содержанием 2,4-Д (0,47) ($p \leq 0,05$), хлороформа (0,37), 1,2-дихлорэтана (0,35) в питьевой воде и показателем первичной заболеваемости, эти связи не достоверные (Таблица 4.2). Стоит отметить, существование связи (слабой силы) между первичной заболеваемостью и содержанием бромдихлорметана (0,22), тетрахлорметана (0,24), бромформа (0,28), трихлорэтилена (0,29), тетрахлорэтилена (0,29) и дибромхлорметана (0,06) в питьевой воде ($p > 0,05$).

Таблица 4.2 – Корреляционные связи между первичной заболеваемостью болезнями эндокринной системы случаев на 1000 взрослого населения и содержанием хлорорганических соединений в питьевой воде, территория наблюдения город Гай

Показатель в питьевой воде	(R Спирмена)
2,4 - Д	0,47*
Хлороформ	0,37
Тетрахлорметан	0,24
1,2 - Дихлорэтан	0,35
Тетрахлорэтилен	0,29
Бромдихлорметан	0,22
Дибромхлорметан	0,06
Бромформ	0,28
Трихлорэтилен	0,29

* Примечание: достоверность связи – $p \leq 0,05$

Проведенный анализ связи между первичной заболеваемостью болезнями эндокринной системы на 1000 детского населения (0-14 лет) и содержанием ХОС в питьевой воде установил наличие статистически значимой связи (умеренной силы) между показателями уровня 2,4-Д в питьевой воде и первичной заболеваемостью (0,36); слабой силы между первичной заболеваемостью и содержанием хлороформа в питьевой воде (-0,25), ($p > 0,05$); первичной заболеваемостью болезнями эндокринной системы и содержанием тетрахлорметана в питьевой воде (-0,21), ($p > 0,05$) (Таблица 4.3). Статистически не значимые связи (слабой силы) определены между первичной заболеваемостью болезнями эндокринной системы и содержанием 1,2-дихлорэтана в питьевой воде (0,27); тетрахлорэтилена в питьевой воде (связь слабой силы = 0,04); бромдихлорметана в питьевой воде (0,11); дибромхлорметана в питьевой воде (0,02) и содержанием бромформа в питьевой воде (0,08). Достоверные связи (слабой силы) обнаружены между первичной заболеваемостью болезнями эндокринной системы и содержанием трихлорэтилена в питьевой воде (-0,04).

Таблица 4.3 – Корреляционные связи между первичной заболеваемостью болезнями эндокринной системы на 1000 детского населения (0-14 лет) и содержанием хлорорганических соединений в питьевой воде, территория наблюдения город Гай (Спирмена R)

Показатель в питьевой воде	(R Спирмена)
2,4 - Д	0,36*
Хлороформ	-0,25
Тетрахлорметан	-0,21
1,2 - Дихлорэтан	0,27
Тетрахлорэтилен	0,04
Бромдихлорметан	0,11
Дибромхлорметан	0,02
Бромформ	0,08
Трихлорэтилен	-0,04*

* Примечание: достоверность связи – $p \leq 0,05$

Анализ связи между первичной заболеваемостью на 1000 взрослого населения и концентрацией ХОС в питьевой воде на территории Соль-Илецкий

район установил наличие достоверной связи (умеренной силы) между заболеваемостью болезнями эндокринной системы и концентрацией 2,4-Д в питьевой воде (0,41). Не достоверные связи (слабой силы) обнаружены между первичной заболеваемостью болезнями эндокринной системы и содержанием тетрахлорметана в питьевой воде (-0,06), между первичной заболеваемостью и концентрацией 1,2-дихлорэтана в питьевой воде (-0,07). Необходимо отметить, что не достоверные отрицательные связи (слабой силы) обнаружены между первичной заболеваемостью болезнями эндокринной системы и содержанием бромдихлорметана в питьевой воде (-0,04), дибромхлорметана (-0,05) в питьевой воде; бромоформа (-0,02) и трихлорэтилена в питьевой воде (-0,08) (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Корреляционные связи между первичной заболеваемостью болезнями эндокринной системы на 1000 взрослого населения и содержанием хлороорганических соединений в питьевой воде, территория наблюдения Соль-Илецкий район (Спирмена R)

Показатель в питьевой воде	(R Спирмена)
2,4 - Д	0,41*
Хлороформ	0,21
Тетрахлорметан	-0,06
1,2 - Дихлорэтан	-0,07
Тетрахлорэтилен	-0,03
Бромдихлорметан	-0,04
Дибромхлорметан	-0,05
Бромоформ	-0,02
Трихлорэтилен	-0,08

* Примечание: достоверность связи – $p \leq 0,05$

Достоверная связь (средней силы) обнаружена между первичной заболеваемостью болезнями эндокринной системы и содержанием 2,4-Д в питьевой воде (0,61). Не достоверные связи между первичной заболеваемостью и содержанием хлороформа в питьевой воде (0,36), тетрахлорметана в питьевой воде (0,31) (умеренной силы) (Таблица 4.5).

Не достоверная связь установлена между первичной заболеваемостью и содержанием 1,2-дихлорэтана в питьевой воде (0,09) и тетрахлорэтилена (0,17)

(слабой силы). Связь слабой силы выявлена между первичной заболеваемостью и содержанием бромдихлорметана, дибромхлорметана и трихлорэтилена в питьевой воде (0,18 и 0,16 соответственно), ($p>0,05$). Связь выявлена между заболеваемостью и содержанием бромформа в питьевой воде (0,26), ($p>0,05$) (умеренной силы).

Таблица 4.5 – Корреляционные связи между первичной заболеваемостью болезнями эндокринной системы на 1000 детского населения (0-14 лет) и содержанием хлорорганических соединений в питьевой воде, территория наблюдения Соль-Илецкий район (Спирмена R)

Показатель в питьевой воде	(R Спирмена)
2,4 - Д	0,61*
Хлороформ	0,36
Тетрахлорметан	0,31
1,2 - Дихлорэтан	0,09
Тетрахлорэтилен	0,17
Бромдихлорметан	0,18
Дибромхлорметан	0,16
Бромформ	0,26
Трихлорэтилен	0,10

* Примечание: достоверность связи – $p\leq 0,05$

На следующем этапе нашего исследования проводился сравнительный анализ общей заболеваемости населения разных возрастных групп и содержания ХОС в питьевой воде.

Проведенный анализ связи общей заболеваемости взрослого населения с концентрацией ХОС в питьевой воде на территории город Гай установил наличие статистически значимой корреляционной взаимосвязи (умеренной силы) между показателями общей заболеваемости и концентрации 2,4-Д в питьевой воде (0,31); достоверной корреляционной связи между общей заболеваемостью и содержанием хлороформа в питьевой воде (средней силы) (0,58) (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Корреляционные связи между общей заболеваемостью болезнями эндокринной системы на 1000 взрослого населения и содержанием хлорорганических соединений в питьевой воде, территория наблюдения город Гай (Спирмена R)

Показатель в питьевой воде	(R Спирмена)
2,4 - Д	0,31*
Хлороформ	0,58*
Тетрахлорметан	0,61
1,2 - Дихлорэтан	0,81
Тетрахлорэтилен	0,66
Бромдихлорметан	0,68
Дибромхлорметан	0,67
Бромоформ	0,74
Трихлорэтилен	0,71

* Примечание: достоверность связи – $p \leq 0,05$

Не достоверные связи установлены между общей заболеваемостью взрослого населения и содержанием тетрахлорметана в питьевой воде (средней силы) (0,61); между общей заболеваемостью и содержанием 1,2-дихлорэтана в питьевой воде (0,81); между общей заболеваемостью и содержанием тетрахлорэтилена в питьевой воде (0,66); с концентрацией бромдихлорметана и дибромхлорметана в питьевой воде (0,68 и 0,67, соответственно), с концентрацией бромоформа и трихлорэтилена в питьевой воде (0,74 и 0,71, соответственно).

Анализ связи общей заболеваемости детского населения (0-14 лет) с концентрацией ХОС в питьевой воде установил наличие достоверной связи (средней силы) с содержанием 2,4-Д в питьевой воде (0,63), достоверной связи (умеренной силы) с концентрацией хлороформа и тетрахлорэтилена в питьевой воде (0,43 и 0,53, соответственно) (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Корреляционные связи между общей заболеваемостью болезнями эндокринной системы на 1000 детского населения (0-14 лет) и содержанием хлорорганических соединений в питьевой воде, территория наблюдения город Гай (Спирмена R)

Показатель в питьевой воде	(R Спирмена)
2,4 - Д	0,63*
Хлороформ	0,43*
Тетрахлорметан	0,51
1,2 - Дихлорэтан	0,62
Тетрахлорэтилен	0,53*
Бромдихлорметан	0,66
Дибромхлорметан	0,65
Бромоформ	0,71
Трихлорэтилен	0,62

* Примечание: достоверность связи – $p \leq 0,05$

Статистически не значимые связи установлены между общей заболеваемостью детского населения (0-14 лет) и концентрацией тетрахлорметана, 1,2-дихлорэтана, бромдихлорметана, дибромхлорметана, бромоформа и трихлорэтилена в питьевой воде на территории наблюдения город Гай (0,51; 0,62; 0,66; 0,65; 0,71; 0,62, соответственно), (средней силы).

Как показали результаты анализа корреляционных связей между общей заболеваемостью взрослого населения и концентрацией ХОС в питьевой воде на территории наблюдения Соль-Илецкий район отмечается достоверная ($p \leq 0,05$) связь (средней силы) между показателями содержания органических веществ в питьевой воде с заболеваемостью: 2,4-Д (0,81), тетрахлорметан (0,61), 1,2-дихлорэтана (0,77) и тетрахлорэтилен (0,63), (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Корреляционные связи между общей заболеваемостью болезнями эндокринной системы на 1000 взрослого населения и содержанием хлорорганических соединений в питьевой воде, территория наблюдения Соль-Илецкий район (Спирмена R)

Показатель в питьевой воде	(R Спирмена)
2,4 - Д	0,81*
Хлороформ	0,23
Тетрахлорметан	0,61*
1,2 - Дихлорэтан	0,77*
Тетрахлорэтилен	0,63*
Бромдихлорметан	0,46
Дибромхлорметан	0,35
Бромоформ	0,41
Трихлорэтилен	0,42

* Примечание: достоверность связи – $p \leq 0,05$

Связь умеренной силы выявлена для следующих веществ в питьевой воде с общей заболеваемостью: бромдихлорметан (0,46), дибромхлорметан (0,35), бромоформ (0,41), трихлорэтилен (0,42), ($p > 0,05$). Не достоверная связь слабой силы определена для хлороформа в питьевой воде с общей заболеваемостью – 0,23.

Как показали результаты корреляционных связей между общей заболеваемостью детского населения (0-14 лет) и концентрацией ХОС в питьевой воде на территории Соль-Илецкий район установлена средней силы ($p \leq 0,05$) связь: 2,4-Д (0,68), тетрахлорметан (0,50), 1,2-дихлорэтан (0,57) и тетрахлорэтилен (0,61) (Таблица 4.9).

Корреляционный анализ между показателем общей заболеваемости болезнями эндокринной системы и содержанием ХОС в питьевой воде установил наличие связей слабой силы заболеваемости с бромдихлорметаном – 0,36, дибромхлорметаном – 0,25, бромоформом – 0,21, трихлорэтиленом – 0,19, ($p > 0,05$).

Таблица 4.9 – Корреляционные связи между общей заболеваемостью болезнями эндокринной системы на 1000 детского населения (0-14 лет) и содержанием хлорорганических соединений в питьевой воде, территория наблюдения Соль-Илецкий район (Спирмена R)

Показатель в питьевой воде	(R Спирмена)
2,4 - Д	0,68*
Хлороформ	0,09
Тетрахлорметан	0,50*
1,2 - Дихлорэтан	0,57*
Тетрахлорэтилен	0,61*
Бромдихлорметан	0,36
Дибромхлорметан	0,25
Бромформ	0,21
Трихлорэтилен	0,19

* Примечание: достоверность связи – $p \leq 0,05$

Общая заболеваемость болезнями эндокринной системы детского населения (0-14 лет) на территории наблюдения Соль-Илецкий район имеет слабую связь с концентрацией хлороформа в питьевой воде – 0,09, ($p > 0,05$).

Достоверная связь обнаружена между первичной заболеваемостью на 1000 взрослого и детского населения и содержанием 2,4-Д в питьевой воде (0,47; 0,36) на территории наблюдения город Гай (умеренной силы). Статистически значимая связь определена между первичной заболеваемостью детского населения и содержанием трихлорэтилена в питьевой воде (-0,04) на территории наблюдения город Гай (слабой силы).

Следует отметить, что связи умеренной силы ($p \leq 0,05$) установлены между первичной заболеваемостью на 1000 взрослого и детского населения и концентрацией 2,4-Д в питьевой воде на территории Соль-Илецкого района (0,41; 0,61).

Общая заболеваемость у взрослого и детского населения имеет положительную связь с 2,4-Д в питьевой воде на территории Гая и Соль-Илецкого района. При этом максимальная достоверная связь установлена между общей заболеваемостью на 1000 взрослого населения и концентрацией 2,4-Д в питьевой воде ($R=0,81$) на территории Соль-Илецкого района.

Статистически значимые корреляционные связи (средней силы) характерны для хлороформа (0,43) и тетрахлорэтилена (0,53) на территории города Гая.

Стоит отметить, что общая заболеваемость у взрослого и детского населения имеет достоверную связь (средней силы) с концентрацией тетрахлорметана (0,61;0,50), 1,2-дихлорэтана (0,77;0,57) и тетрахлорэтилена (0,63;0,61) в питьевой воде на территории Соль-Илецкого района, соответственно.

Установлено, что 2,4-Д, тетрахлорметан и 1,2-дихлорэтан, содержащиеся в питьевой воде, могут выступать в роли маркеров воздействия для определения связи с заболеваемостью болезнями эндокринной системы.

4.3 Моделирование и прогнозирование формирования нарушений эндокринной системы у населения в условиях экспозиции питьевой воды хлорорганическими соединениями

При моделировании и прогнозировании формирования нарушений эндокринной системы у населения в условиях экспозиции питьевой воды ХОС в окончательной форме получена регрессионная модель, определяющая заболеваемость в зависимости от загрязнения ХОС питьевой воды на территориях наблюдения и сравнения, описываемая уравнением:

$$Y = 43,7 + 73874,4 \times X1^* + 2811,3 \times X2 + 5461,3 \times X3^* + 8344,1 \times X4^* - 2539,3 \times X5 + 215,2 \times X6 + 111,2 \times X7 - 1,2 \times X8 - 1199,3 \times X9$$
, 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. $R^2=0,84$.

84 % дисперсии признака «заболеваемость болезнями эндокринной системы» описывает модель, полученная для прогноза заболеваемости на выделенных территориях, включающая только загрязнение питьевой воды ХОС. Между изучаемыми факторами риска (экспозиция 2,4-Д, тетрахлорметана и 1,2-дихлорэтана с питьевой водой) и формированием эндокринных заболеваний установлена достоверная связь (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Параметры моделей зависимости «хлорорганические соединения в питьевой воде – вероятность возникновения заболеваемости болезнями эндокринной системы»

Органические соединения в питьевой воде	Заболеваемость	Параметры моделей				Достоверность ($p \leq 0,05$)
		b_0	b_1	R^2	F	
2,4 - Д	Болезни эндокринной системы	-1,4	-2180,6	0,81	905,2	0,0001
Хлороформ		-3,1	322,7	0,13	23,7	0,001
Тетрахлорметан		-3,3	513,2	0,16	25,2	0,0001
1,2 - Дихлорэтан		-4,1	623,2	0,08	16,3	0,0001
Тетрахлорэтилен		-2,7	284,3	0,18	28,1	0,001
Бромдихлорметан		-4,3	812,4	0,07	11,2	0,001
Дибромхлорметан		-3,8	714,3	0,09	12,6	0,001
Бромформ		-4,4	825,6	0,11	13,1	0,001
Трихлорэтилен		-2,4	313,2	0,14	23,2	0,001

p – статистическая значимость различий $\leq 0,05$

На данном этапе исследования проведен математический анализ с применением метода множественной корреляции, с построением модели множественной регрессии для прогнозирования формирования заболеваемости.

В целом, приоритетными веществами в питьевой воде, влияющими на заболеваемость, являются 2,4-Д, тетрахлорметан и 1,2-дихлорэтан.

В итоге, установленные статистически значимые корреляционные связи средней и умеренной силы между первичной и общей заболеваемостью болезнями эндокринной системы и содержанием 2,4-Д в питьевой воде территорий наблюдения и полученная регрессионная модель доказывают, что содержание ХОС в питьевой воде, а именно 2,4-Д, является маркером, способствующим определению уровня химического загрязнения и прогнозированию вероятности развития негативных последствий в функционировании основных видов обмена организма.

Учитывая полученные данные, такие как отсутствие превышений содержания ХОС в питьевой воде, приемлемые риски для здоровья населения, высокая достоверная зависимость между содержанием 2,4-Д в питьевой воде и заболеваемостью, неблагоприятные прогнозы для здоровья взрослого и детского населения, представляется целесообразным определить на экспериментальной модели в условиях хронического поступления с питьевой водой гербицида 2,4-ДА развитие метаболических нарушений.

В связи с этим, проведено исследование в условиях экспериментальной биологической модели на животных на протяжении 45, 90 и 135 дней с качественной и количественной оценкой возникновений метаболических нарушений в условиях хронического поступления с питьевой водой гербицида 2,4-ДА в дозах, ниже нормируемых, на уровне 0,5 ПДК в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01.

ГЛАВА 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЗАГРЯЗНЕНИЕМ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

5.1 Экспериментальные модели метаболических нарушений в условиях экспозиции хлорорганических соединений

Результаты проведенных гигиенического анализа питьевой воды ЦСПВ и эпидемиологического анализа заболеваемости на территории с оценкой риска для здоровья населения Оренбургской области, показали достоверные причинно-следственные связи высоких показателей заболеваемости болезнями эндокринной системы с существующими особенностями загрязнения питьевой воды ХОС, находящихся на уровне ниже допустимых концентраций.

Это создает необходимость изучения механизмов влияния малых доз ХОС (на примере широко распространенного гербицида 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты) в экспериментальной модели с экстраполяцией результатов на здоровье населения.

В Таблице 5.1 отражены данные об изменении основных индикаторных показателей метаболических нарушений всех групп в процессе эксперимента.

Как видно из представленных материалов, масса интактных животных имела тенденцию к увеличению на протяжении всех сроков эксперимента. Далее видно, что у животных второй группы происходило увеличение массы тела, однако это

увеличение имело более выраженные изменения и к концу опытов на 45–е сутки масса тела животных увеличилась почти в 2 раза, превышая контрольные значения на 10% ($p \leq 0,05$).

Таблица 5.1 – Обесогенное влияние 2,4 – дихлорфеноксиуксусной кислоты, ($M \pm m$)

Показатели	Сутки	1-Контроль n = 14	2- 2,4-ДА n = 12	3- ДПК n = 14	4-2,4-ДА+ ДПК n = 12
Масса тела, г	45	304,6±5,92	335,1±6,10	313,0±5,04	356,8±6,62
	90	311,3±4,97	366,0±5,37*	337,0±5,07*	391,0±5,70*
	135	326,5±4,37	384,3±5,53*	354,0±4,68*	402,4±5,15*
Масса жира, г	45	4,56±0,22	5,40±0,26	5,03±0,31	6,3±0,52
	90	5,19±0,24	6,05±0,31	5,73±0,10*	7,06±0,67
	135	5,45±0,25	6,35±0,33*	6,01±0,11*	7,41±0,71
Лептин, пг/мл	45	244±38,56	328±76,18	264±53,16	441±54,83
	90	268,40±21	360,80±33,13	307,30±19,78	485±36,13
	135	281,4±17,1	378,1±30,1	318,41±15,63	491±32,3

Примечание: 1 группа – интактная (контроль), 2 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, 3 группа – животные, находящиеся на ДПК, 4 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, и находящиеся на ДПК; обозначения достоверности различий ($p \leq 0,05$): полужирным – по отношению к контролю, *- 45 и 90; 45 и 135 дней, * - 90 и 135 дней.

Экспериментально доказано, что потребление животными гербицида 2,4-ДА, содержащегося в воде ниже допустимой концентрации, в течение всех сроков эксперимента достоверно способствовало более значительному приросту массы тела, чем в контроле.

Как следует далее из материалов, представленных в Таблице 5.1, умеренное повышение содержания насыщенных жиров в рационе (третья группа) существенно не отражалось на массе тела животных, которая через 45, 90 и 135 дней эксперимента практически не отличалась от контроля.

В то же время, введение дополнительного количества жира приводило к существенному приросту массы тела в динамике всего эксперимента у животных четвертой группы. Из материалов Таблицы 5.1 следует, что через 45, 90 и 135 дней эксперимента масса животных этой группы была на 17%, 26% ($p \leq 0,05$) и 23% ($p \leq 0,05$) выше, чем в контроле, соответственно.

Как видно из представленного материала в Таблице 5.1, масса эпидидимального жира во второй группе животных была выше почти на 18% ($p \leq 0,05$), чем в контроле. Включение животным в рацион дополнительных жиров (вторая группа) приводило к увеличению эпидидимального жира на 10%, относительно контроля, на 45, 90 ($p \leq 0,05$) и 135–е сутки.

Далее из представленного материала следует, что у животных четвертой группы отмечалось еще большее достоверное увеличение массы эпидидимального жира, которая значительно выше на всех сроках эксперимента, по сравнению с первой группой.

Из данных, описанных в Таблице 5.1 видно, что во второй группе наблюдалось увеличение сывороточной концентрации лептина на 34%, относительно контроля, через 45 дней эксперимента. В свою очередь, увеличение концентрации лептина на фоне включения в рацион дополнительных жиров (третья группа) составило 8%, относительно контрольной группы. Достоверное увеличение концентрации лептина у животных четвертой группы составило 81%, по сравнению с контролем. В то же время, концентрация лептина у животных четвертой группы была на 35% выше, по сравнению с животными второй группы, и на 67% выше, по сравнению с опытными животными третьей группы, на 45–е сутки эксперимента.

У животных четвертой группы уровень лептина был достоверно выше на 81% ($p \leq 0,05$), чем в контроле, и на 34% выше, чем у животных второй группы, на 90–е сутки эксперимента.

На 135–е сутки у животных четвертой группы уровень лептина был выше на 75% ($p \leq 0,05$), чем в интактной группе, и на 34% выше, чем у опытных животных второй группы.

Таким образом, установлено, что в экспериментальной модели длительное поступление низких доз с питьевой водой 2,4-ДА приводило, прежде всего, к более заметному, чем в контрольной группе увеличению массы тела. Стоит отметить, что увеличение массы тела к концу эксперимента у экспериментальных животных характеризовалось рядом признаков, таких как, большая масса эпидидимального

жира у животных второй группы, чем у животных контрольной группы. При этом различия между контрольной и второй группами на 45, 90 и 135–е сутки составляли 17%, 26% и 23%, соответственно.

Свидетельством адипогенного эффекта малых доз 2,4-ДА на всех сроках эксперимента является также более высокие концентрации в сыворотке крови опытных животных лептина, и являющиеся одним из критериев увеличения в организме массы жировой ткани (Zuo H. et al., 2013). В связи с этим, массы тела и эпидидимального жира, уровень лептина в сыворотке крови являются индикаторными показателями возникновения эндокринных нарушений в условиях экспериментальной биологической модели на животных при экспозиции подпороговыми дозами 2,4-ДА.

В исследованиях, проведенных R.P. Robertson (2007) и I. Iken (2014), подчеркивается, что возможным механизмом адипогенного эффекта, наблюдаемого при поступлении подпороговых доз пестицидов, выступает накопление продуктов ПОЛ в организме с одновременным снижением антиоксидантной защиты. Поэтому нами был проведен следующий этап исследования в условиях экспериментальной биологической модели на животных.

5.2 Экспериментальные модели оксидантного и антиоксидантного статуса в условиях экспозиции хлорорганических соединений

Из приведенных литературных данных следует, что метаболизм 2,4-ДА сопровождается образованием активных форм кислорода, с последующей активацией процессов СРО, что может выступать одной из причин развития обменных нарушений, лежащих в основе метаболического синдрома, инсулинорезистентности и связанных с ними избыточной массы тела и дислипидемии (Tayeb W. et al., 2013; Lee D-H. et al., 2014; Magueresse-Battistoni B.L. et al., 2017).

Представленные выше доказательства процесса увеличения адипоцитов в жировой ткани, сопровождающегося генерированием активных форм кислорода, также приводят к описанным выше нарушениям.

Результаты изучения содержания продуктов ПОЛ – ДК и МДА и активности ферментов антиоксидантной системы в гомогенатах органов и сыворотке крови при поступлении подпороговых доз 2,4-ДА в условиях стандартной диеты и диеты с умеренным повышением калорийности на 45, 90 и 135–е сутки представлены в Таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Влияние 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на интенсивность образования продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови и ткани печени крыс Вистар, ($M \pm m$)

Группы	Сутки	Сыворотка крови		Печень	
		ДК, Ед.опт.пл./ л	МДА, ммоль/л	ДК, Ед.опт.пл./кг белка	МДА, нмоль/г белка
1- Контроль n = 14		0,65± 0,08	46,2± 5,1	0,56± 0,07	0,32± 0,07
	45	0,78± 0,11	62,3± 5,9	0,89± 0,14	0,58± 0,09
2- 2,4-ДА n = 12	90	0,80± 0,13	64,2± 6,3	0,93± 0,18	0,61± 0,11
	135	0,82± 0,10	71,3± 7,1	0,91± 0,16	0,59± 0,10
	45	0,67± 0,10	57,4± 6,0	0,67± 0,08	0,36± 0,06
3- ДПК n = 14	90	0,71± 0,11	60,27± 6,2	0,70± 0,13	0,38± 0,08
	135	0,74± 0,14	62,1± 5,8	0,69± 0,11	0,40± 0,10
	45	1,04± 0,47	81,8± 7,3	1,18± 0,16	0,82± 0,06
4-2,4-ДА+ ДПК n = 12	90	1,1± 0,51	85,6± 7,6	1,24± 0,18*	0,86± 0,08
	135	1,13± 0,53	88,2± 7,9	1,28± 0,2*	0,89± 0,07

Примечание: 1 группа – интактная (контроль), 2 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, 3 группа – животные, находящиеся на ДПК, 4 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, и находящиеся на ДПК; обозначения достоверности различий ($p \leq 0,05$): полужирным – по отношению к контролю, *- 45 и 90; 45 и 135 дней, * - 90 и 135 дней.

Из представленных в Таблице 5.2 материалов видно, что поступление с питьевой водой 2,4-ДА (вторая группа) приводило к увеличению содержания ДК и МДА в сыворотке крови в 1,2 и 1,3 раза ($p \leq 0,05$), соответственно, по сравнению с контролем, спустя 45-й и 90-й дни эксперимента. На 135-й день концентрация диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в сыворотке крови животных второй группы, была в 1,3 и 1,5 раза большей, соответственно, чем у интактных животных.

По материалам Таблицы 5.2 видно, что у животных третьей группы само по себе не происходило изменения содержания диеновых конъюгатов на всех сроках эксперимента, однако, происходило увеличение содержания малонового диальдегида на 34%, относительно контроля, на 135-е сутки.

Максимальное содержание МДА было зафиксировано в группе животных, получавших с питьевой водой 2,4-ДА и дополнительные насыщенные жирные кислоты (четвертая группа). Через 45 дней уровень оцениваемого аналита в сыворотке крови у животных этой группы превышал контрольные значения на 77% ($p \leq 0,05$). В то же время, концентрация МДА в сыворотке крови у животных этой же группы была в 1,3 раза и в 1,4 раза большей, чем у животных, изолированно потреблявших пестицид в нетоксичных концентрациях и диету с умеренным повышением калорийности. Стоит отметить, что на 135-е сутки уровень оцениваемого аналита в сыворотке крови у животных этой группы превышал контрольные значения на 91%.

Из материалов Таблицы 5.2 видно, что через 45 дней эксперимента содержание диеновых конъюгатов у животных, получавших с питьевой водой 2,4-ДА и насыщенные липиды (четвертая группа), на 60% превышало содержание ДК, по сравнению с интактной группой. Содержание ДК в сыворотке крови животных четвертой группы, было в 1,3 раза большим, чем у животных, получавших с питьевой водой 2,4-ДА (вторая группа), и в 1,6 раза большим, чем у животных, находившихся на диете с умеренным повышением калорийности (третья группа).

На 90 и 135–е сутки содержание ДК в сыворотке крови животных при потреблении с питьевой водой 2,4-ДА и насыщенных жиров (четвертая группа) в 2 раза превышало содержание ДК, по сравнению с контролем.

В Таблице 5.2 представлены данные о содержании диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в гомогенате печени.

Поступление нетоксичных концентраций 2,4-ДА с питьевой водой (вторая группа) приводило к увеличению содержания диеновых конъюгатов в гомогенате печени в 1,6 раза, чем в первой группе, через 45 дней эксперимента. На 90 и 135–е сутки поступление с питьевой водой 2,4-ДА приводило к повышению концентрации ДК в гомогенате печени на 66% и 63%, соответственно, относительно контроля.

Содержание МДА в гомогенате печени животных также было увеличено в 1,8 раза ($p \leq 0,05$), чем в контроле, на 45–е сутки эксперимента. На 90 и 135–е сутки у второй группы животных отмечалось увеличение концентрации МДА в гомогенате печени в 1,91 раза ($p \leq 0,05$) и 1,84 раза ($p \leq 0,05$), соответственно, по сравнению с интактной группой.

Повышение энергетической ценности рациона на 10% само по себе не влияло на содержание продуктов ПОЛ в гомогенате печени, но в значительной мере увеличивало чрезмерное накопление диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в четвертой группе.

Так, у животных этой группы через 45 дней эксперимента содержание диеновых конъюгатов в гомогенате печени увеличилось в 2,1 раза, а содержание МДА - в 2,6 раза ($p \leq 0,05$), относительно контроля. На 90 и 135–е сутки у животных этой группы содержание диеновых конъюгатов в гомогенате печени было увеличено в 2 раза, а содержание МДА – в 3 раза ($p \leq 0,05$), относительно контроля.

Концентрация ДК на 135–е сутки в гомогенате печени у животных, получавших с питьевой водой 2,4-ДА при умеренном повышении калорийности рациона (четвертая группа), была в 1,4 раза большей, чем у животных при поступлении малых доз 2,4-ДА и в 1,8 раза большей, чем у животных, находившихся на рационе с добавлением маргарина.

Содержание МДА на 135–е сутки в гомогенате печени животных группы, получавших с питьевой водой 2,4-ДА и диету с умеренным повышением калорийности (четвертая группа), было увеличено в 1,5 раза, по сравнению с группой животных, потреблявших 2,4-ДА и находившихся на стандартном рационе, и в 2,2 раза большим, чем у животных, которым включали в рацион дополнительные жиры.

Клинические исследования уровня малонового диальдегида у 80 больных неалкогольной жировой болезнью печени показали увеличение данного показателя в 2 раза. Печень играет основную роль в развитии атерогенной дислипидемии. При прогрессировании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот, в результате происходит усиление процессов перекисного окисления в гепатоцитах (Звенигородская Л.А. и соав., 2016), что играет большую роль в нарушении их ультраструктуры. Это приводит к увеличению содержания в плазме атерогенных частиц липопротеинов низкой плотности, которые выступают маркерами развития дислипидемий (Драпкина О.М., 2012).

Проведенные исследования Vincent H.K. et al. (2001) на животных показали, что ПОЛ повышено в сердечной мышце животных, страдающих ожирением. Содержание общих липидов и уровень перекисного окисления липидов в сердце имели высокие уровни корреляции с ожирением. Учитывая результаты ранее проведенных исследований, нами были проведены определения уровней окислительных процессов в гомогенате сердечной мышце.

Из Таблицы 5.3 видно, что на 45–е сутки эксперимента в условиях поступления гербицида (вторая группа) содержание ДК в сердечной мышце было на 5% выше, по сравнению с контролем.

Одновременно с этим длительное потребление воды с пестицидом приводило к увеличению содержания МДА на 10%, относительно контрольной группы. На 90 и 135–е сутки содержание ДК в сердечной мышце у животных этой группы было на 22% и 11% выше, а содержание МДА – на 21% и 8%, соответственно, по сравнению с интактными.

Совместное употребление 2,4-ДА и диеты с умеренным повышением калорийности (четвертая группа) приводило к повышению концентрации ДК на 61%, чем у интактных животных, на 45–е сутки. Вместе с тем, концентрация МДА у животных этой группы была на 21% выше, чем у животных первой группы опытов.

На 135–е сутки у животных этой группы отмечается достоверное повышение концентрации ДК на 72%, чем в контроле. Однако, содержание МДА увеличилось лишь на 3%, относительно первой группы животных.

Таблица 5.3 – Влияние 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на интенсивность образования продуктов перекисного окисления липидов в ткани сердца и гомогенате жировой ткани крыс Вистар, ($M \pm m$)

Группы	Сутки	Сердце		Жировая ткань	
		ДК, Ед.опт.пл./кг белка	МДА, нмоль/г белка	ДК, Ед.опт.пл./кг белка	МДА, нмоль/г белка
1- Контроль n = 14		0,18± 0,03	0,38± 0,02	0,35± 0,06	0,23± 0,03
	45	0,19± 0,04	0,42± 0,04	0,37± 0,08	0,28± 0,08
2- 2,4-ДА n = 12	90	0,22± 0,07	0,46± 0,06	0,43± 0,11	0,31± 0,07
	135	0,20± 0,05	0,41± 0,03	0,38± 0,08	0,35± 0,08
3- ДПК n = 14	45	0,21± 0,04	0,40± 0,05	0,39± 0,10	0,26± 0,04
	90	0,19± 0,03	0,34± 0,03	0,41± 0,12	0,38± 0,06
	135	0,14± 0,01	0,28± 0,01*	0,40± 0,09	0,30± 0,11
4-2,4-ДА+ ДПК n = 12	45	0,29± 0,06	0,46± 0,06	0,46± 0,07	0,32± 0,06
	90	0,34± 0,08	0,51± 0,07	0,51± 0,12	0,48± 0,14
	135	0,31± 0,04	0,39± 0,03	0,48± 0,09	0,42± 0,08

Примечание: 1 группа – интактная (контроль), 2 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, 3 группа – животные, находящиеся на ДПК, 4 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, и находящиеся на ДПК; обозначения достоверности различий ($p \leq 0,05$): полужирным – по отношению к контролю, * - 45 и 90; 45 и 135 дней, * - 90 и 135 дней.

Содержание МДА и ДК в гомогенате сердца у животных, получавших только маргарин, достоверно не отличалось от контроля на всех сроках эксперимента.

На 135-е сутки эксперимента концентрация ДК в гомогенате сердца у животных при сочетанном потреблении 2,4-ДА и дополнительного источника энергии (четвертая группа), была на 55% больше, чем у животных, получавших с питьевой водой 2,4-ДА (вторая группа), и в 2,2 раза больше, чем у животных группы, находившихся на диете с умеренным повышением калорийности (третья группа).

Вместе с тем, содержание МДА в гомогенате сердца практически не изменялось как у животных, получавших с питьевой водой 2,4-ДА и маргарин, так и в сравнении с группами животных, отдельно получавших 2,4-ДА и дополнительные насыщенные жиры.

Известно, что повышенный окислительный стресс в жировой ткани является ранним инициатором и одной из важных основных причин метаболического синдрома, связанного с ожирением, следовательно, окислительно-восстановительное состояние жировой ткани является потенциально полезной мишенью в новых методах лечения метаболического синдрома, связанного с ожирением, как было продемонстрировано в исследовании Masschelin P. M. et al. (2020) на мышах *in vivo*.

Результаты исследования, приведенные в Таблице 5.3, свидетельствуют об активации процессов СРО в гомогенате жировой ткани, как при изолированном поступлении с питьевой водой 2,4-ДА, так и на фоне диеты с умеренным повышением калорийности на всех сроках эксперимента.

В группе животных на 45, 90 и 135-е сутки эксперимента, изолированно потреблявших с питьевой водой 2,4-ДА, в гомогенате жировой ткани отмечено повышение уровня ДК на 6%, 23% и 9%, а уровня МДА – на 22%, 35% и 52%, соответственно, относительно контроля.

В группе животных, находившихся на диете с умеренным повышением калорийности (третья группа), уровень ДК в гомогенате жировой ткани на 11%, 17% и 14%, соответственно, превышал уровень ДК в контрольной группе.

Описанные изменения для данной группы в эти же сроки эксперимента сопровождались незначительным повышением уровня МДА.

На 45, 90 и 135–е сутки уровень ДК в гомогенате жировой ткани животных, получавших с питьевой водой 2,4-ДА и содержащихся на диете с умеренным повышением калорийности (четвертая группа), был на 31%, 46% и 37%, соответственно, выше уровня ДК у контрольных животных. Вместе с тем, уровень МДА при сочетанном потреблении пестицида и маргарина (четвертая группа), был в 1,4 раза, 2,1 раза и 1,8 раза большим, соответственно, чем в первой группе.

Из материалов Таблицы 5.3 очевидно, что наибольший уровень ДК и МДА был зафиксирован для четвертой группы животных на всех сроках эксперимента. Так на всех сроках эксперимента, уровень ДК в гомогенате жировой ткани в этой группе на 24%, 19% и 27%, соответственно, превышал уровень ДК в группе животных, получавших с питьевой водой 2,4-ДА (вторая группа), и на 18%, 24% и 20%, соответственно, превышал уровень ДК в четвертой группе животных. Уровень МДА при сочетанном потреблении пестицида и насыщенных липидов, был на 14% и 23% - на 45–е сутки, 55% и 26% - на 90–е сутки, 20% и 40% - на 135–е сутки выше уровня МДА в гомогенате жировой ткани животных, изолированно потреблявших 2,4-ДА и диету с умеренным повышением калорийности (четвертая группа), соответственно.

Наряду с активацией процессов перекисного окисления липидов, происходили изменения в системе антирадикальной защиты, что следует из материалов Таблицы 5.4.

Поступление в организм животных 2,4-ДА на 45–е сутки эксперимента приводило к снижению в эритроцитах активности каталазы и супероксиддисмутазы на 48% и 36% ($p \leq 0,05$), соответственно, чем у интактных животных.

На 90 и 135–е сутки эксперимента для животных данной группы наблюдалось снижение в эритроцитах активности каталазы и супероксиддисмутазы на 70% ($p \leq 0,05$) и 43% ($p \leq 0,05$), на 53% и 78% ($p \leq 0,05$), соответственно, относительно интактной группы.

Таблица 5.4 – Влияние 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах и ткани печени крыс Вистар, (M±m)

Группы	Сутки	Лизат эритроцитов		Печень	
		Каталаза, мкмоль/мин/мг Hb	СОД, мкмоль/мин/мг Hb	Каталаза, мкМ/ г белка	СОД, мкМ/ г белка
1- Контроль n = 14		0,65± 0,08	239,5± 26,1	2,03± 0,17	152,2± 11,1
2- 2,4-ДА n = 12	45	0,39± 0,04	154,4± 27,2	1,66± 0,12	120,0± 10,2
	90	0,20± 0,03	112,11± 9,55	1,25± 0,09*	115,4± 9,3
	135	0,37± 0,06*	53,73± 4,34*	1,13± 0,06*	112,8± 8,1
3- ДПК n = 14	45	0,18± 0,04#	149,5± 20,3	1,83± 0,38	68,9± 9,2
	90	0,22± 0,02	126,14± 14,21	1,69± 0,23	61,3± 7,4
	135	0,19± 0,01	127,32± 21,13	1,51± 0,11	49,7± 6,3
4-2,4-ДА+ ДПК n = 12	45	0,31± 0,08	150,3± 12,0	1,32± 0,16	113,3± 16,3
	90	0,18± 0,01	132,46± 11,68	1,18± 0,12	107,4± 8,2
	135	0,23± 0,04	24,05± 2,48*	0,86± 0,07**	101,4± 6,3

Примечание: 1 группа – интактная (контроль), 2 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, 3 группа – животные, находящиеся на ДПК, 4 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, и находящиеся на ДПК; обозначения достоверности различий (p≤0,05): полужирным – по отношению к контролю, * - 45 и 90; 45 и 135 дней, * - 90 и 135 дней.

Во второй группе животных активность каталазы снижалась на 44% (p≤0,05), 66% (p≤0,05) и 71% (p≤0,05), а активность супероксиддисмутазы - на 38% (p≤0,05), 46% (p≤0,05) и 47%, относительно интактных животных, на всех сроках эксперимента, соответственно.

В эти же сроки эксперимента у животных четвертой группы в эритроцитах отмечалось падение активности как супероксиддисмутазы на 37% (p≤0,05), 45% и 90%, так и каталазы на 54%, 72% (p≤0,05) и 65% (p≤0,05), соответственно, чем в контроле. В то же время, достоверных различий активности СОД и каталазы у животных этой группы и в группах, отдельно получавших 2,4-ДА и ДПК, не обнаружено.

Полученные данные свидетельствуют о чувствительности антиоксидантных ферментов эритроцитов к воздействию нетоксичных концентраций гербицида 2,4-ДА на фоне дополнительного поступления насыщенных жиров. На основании результатов, представленных в Таблице 5.4, установлено, что поступление с питьевой водой в организм животных 2,4-ДА приводило к снижению в печени активности каталазы и супероксиддисмутазы на 18% и 21% ($p \leq 0,05$) – 45–е сутки, на 38% ($p \leq 0,05$) и 24% ($p \leq 0,05$) – 90–е сутки, на 90% ($p \leq 0,05$) и 26% ($p \leq 0,05$) – 135–е сутки, соответственно, по сравнению с контролем. У животных второй группы наблюдалось как снижение активности СОД на 55%, 60% ($p \leq 0,05$) и 67% ($p \leq 0,05$), так и каталазы - на 10%, 17% ($p \leq 0,05$) и 26% ($p \leq 0,05$), соответственно, относительно контроля, на всех сроках эксперимента.

Далее из Таблицы 5.4 видно, что на 45, 90 и 135–е сутки в четвертой группе животных отмечалось снижение активности каталазы на 35% ($p \leq 0,05$), 42% ($p \leq 0,05$) и 58% ($p \leq 0,05$), а СОД - на 26%, 29% ($p \leq 0,05$) и 33% ($p \leq 0,05$), соответственно, относительно контроля.

В то же время на 135–е сутки, активность каталазы в гомогенате печени у животных этой группы была на 24% ниже, чем в первой группе животных, и на 43% ниже, по сравнению с третьей группой животных. На 135–е сутки эксперимента активность СОД в печени животных при поступлении малых доз гербицида и насыщенных липидов, практически не изменялась, по сравнению с животными, получавшими с питьевой водой 2,4-ДА, и была в 1,1 раза меньшим, по сравнению с животными группы, находившимися на рационе с добавлением насыщенных жиров.

Результаты исследований по изучению активности фермента каталазы и супероксиддисмутазы в сердечной мышце представлены в Таблице 5.5.

Согласно данным, представленным в Таблице 5.5 установлено, что хроническое поступление с питьевой водой нетоксичных концентраций гербицида на всех сроках эксперимента приводило к снижению активности каталазы в 1,4 раза ($p \leq 0,05$), 1,6 раза ($p \leq 0,05$) и 1,8 раза ($p \leq 0,05$), соответственно, по сравнению с контролем. В группе животных, получавших диету с умеренным повышением

калорийности на этих же сроках, наблюдалось снижение активности этого фермента на 12%, 21% и 29%, соответственно, относительно контроля.

По результатам, представленным в Таблице 5.5 установлено, что в условиях комбинированного поступления малых доз пестицида 2,4-ДА в организм животных с водой и маргарина на 45, 90 и 135–е сутки, активность каталазы в гомогенате сердца достоверно снижалась на 38%, 50% и 73%, соответственно, по сравнению с активностью фермента в гомогенате, полученном от животных контрольной группы.

Таблица 5.5 – Влияние 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на активность антиоксидантных ферментов в ткани сердца и гомогенате жировой ткани крыс Вистар, (M±m)

Группы	Сутки	Сердце		Жировая ткань	
		Каталаза, мкМ/ г белка	СОД, мкМ/ г белка	Каталаза, мкМ/ г белка	СОД, мкМ/ г белка
1- Контроль n = 14		3,4± 0,31	17,7± 2,1	2,02± 0,14	150,1± 10,8
		2,5± 0,27	21,1± 1,9	1,68± 0,11	117,8± 9,2
2- 2,4-ДА n = 12	45	2,1± 0,23	23,2± 1,8	1,13± 0,04*	106,3± 11,4
	90	1,9± 0,13**	21,8± 1,4	1,11± 0,02*	95,1± 10,3
	135	3,0± 0,38	20,1± 0,8	1,85± 0,36	67,8± 8,3
3- ДПК n = 14	45	2,7± 0,33	24,5± 1,2*	1,43± 0,16	48,1± 6,2
	90	2,4± 0,31	21,8± 1,7	1,33± 0,11	36,2± 4,1*
	135	2,1± 0,19	23,2± 2,3	1,34± 0,15	112,2± 10,3
4-2,4-ДА+ ДПК n = 12	45	1,7± 0,18	31,0± 2,6*	1,18± 0,09	93,1± 11,4
	90	0,91± 0,07**	25,6± 2,2	1,06± 0,02	71,4± 10,2*
	135				

Примечание: 1 группа – интактная (контроль), 2 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, 3 группа – животные, находящиеся на ДПК, 4 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, и находящиеся на ДПК; обозначения достоверности различий (p≤0,05): полужирным – по отношению к контролю, *- 45 и 90;45 и 135 дней, * - 90 и 135 дней.

Активность фермента супероксиддисмутазы в первой группе животных на всех сроках эксперимента была на 19%, 31% и 23%, соответственно, выше, чем у животных первой группы.

В группе животных, сочетано получавших 2,4-ДА и маргарин в эти же сроки, наблюдалось увеличение активности СОД на 31%, 75% ($p \leq 0,05$) и 45% ($p \leq 0,05$), соответственно, по сравнению с контролем.

Из представленных в Таблице 5.5 материалов установлено, что поступление в организм животных 2,4-ДА на 45, 90 и 135-е сутки приводило к снижению в жировой ткани активности каталазы и супероксиддисмутазы на 17% и 22%, на 44% ($p \leq 0,05$) и 29%, на 45% ($p \leq 0,05$) и 37%, соответственно, по сравнению с контролем. У животных, получавших питьевую воду и высоко - жировой продукт (третья группа), наблюдалось снижение активности каталазы в жировой ткани на 10%, 29% ($p \leq 0,05$) и 34% ($p \leq 0,05$), соответственно, СОД - на 55%, 68% и 76% ($p \leq 0,05$), соответственно, относительно контроля, на этих же сроках эксперимента.

На основании результатов, представленных в Таблице 5.5 показано, что поступление во второй группе у животных наблюдалось снижение каталазы в 1,5 раза ($p \leq 0,05$), в 1,7 раза ($p \leq 0,05$) и в 1,9 раза ($p \leq 0,05$), а СОД – в 1,3 раза, в 1,6 раза и в 2,1 раза ($p \leq 0,05$), соответственно, на 45, 90 и 135-е дни, относительно контроля.

Таким образом, полученные результаты эксперимента свидетельствуют, что содержание в питьевой воде 2,4-ДА в концентрации 0,015 мг/л, привело к активации процессов ПОЛ, которая выражалась у животных в увеличении содержания продуктов ПОЛ в сердце, печени, жировой ткани и сыворотке крови на всех сроках эксперимента. Обнаружено, что 2,4-ДА участвует в подавлении механизмов антиоксидантной защиты

Следующее положение, установленное на данном этапе эксперимента, состоит в том, что наблюдаемая активация ПОЛ в жировой ткани под влиянием длительного поступления в организм подпороговых доз гербицида 2,4-ДА, а также насыщенных жирных кислот, свидетельствует в пользу развития локального окислительного стресса. Известно, что жировая ткань играет важную роль в регуляции энергетического постоянства, изменяет чувствительность тканей-

мишеней к инсулину, метаболизм глюкозы и липидов (Шахристова Е.В. и соав., 2014; Giacco F., Brownlee M., 2010; Toz H., Değer Y., 2018). Жировая ткань представляет собой одновременно место хранения, мишень и источник для всего организма химических соединений неорганического и органического происхождения, а именно, исследуемый гербицид, большей частью депонируется в жировой ткани, что приводит к выраженным эффектам на обмен в жировой ткани (Yanev S., Chaldaykov G., 2012). Этот эффект имеет как прооксидантный характер, вызывая развитие окислительного стресса, что было нами доказано на данном этапе исследования, так и обесогенный, проявляющийся в увеличении жировой ткани, что подтверждено на этапе утсановления индикаторных показателей метаболических нарушений.

Следовательно, показатели оксидантного статуса - МДА, ДК и антиоксидантной защиты - СОД и каталаза в сыворотке крови и гомогенатах тканей являются индикаторными показателями метаболических нарушений в условиях экспозиции хлорорганических соединений (на примере 2,4-ДА).

5.3 Экспериментальные модели нарушений липидного обмена в условиях экспозиции хлорорганических соединений

В Таблице 5.6 представлены данные, отражающие содержание триацилглицеринов (ТАГ) в сыворотке крови экспериментальных животных.

По данным Таблицы 5.6 установлено, что на 45–е сутки эксперимента уровень ТАГ во второй группе животных был на 17% выше этого показателя в контрольной группе. У животных, находящихся на ДПК, концентрация ТАГ в сыворотке крови была на 11% выше, чем в контроле.

Таблица 5.6 – Влияние 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на уровень холестерина и липидный спектр сыворотки крови животных, (Ме (Q25-Q75))

Показатели	Сутки	Группы			
		1- Контроль n = 12	2- 2,4-ДА n = 10	3- ДПК n = 12	4-2,4-ДА+ ДПК n = 10
1	2	3	4	5	6
ТАГ, ммоль/л	45	1,03 [0,63-1,53]	1,2 [0,54-1,35]	1,14 [0,45-1,34]	1,17 [0,91-1,8]
	90	1,24 [0,78-1,73]	1,43 [0,91-2,03]	1,36 [0,82-1,88]	1,40 [0,84-1,9]
	135	1,39 [0,81-1,83]	1,57 [0,93-2,13]	1,54 [0,95-1,93]	1,55 [0,91-2,11]
ОХС, ммоль/л	45	1,37 [1,27-2]	1,5 [1,03-2,33]	1,52 [1,28-2,61]	1,69 [1,06-2,4]
	90	1,64 [1,37-2,32]	1,8 [1,17-2,13]	1,82 [1,13-2,08]	2,02 [1,11-2,17]
	135	1,82 [1,37-2,32]	1,99 [1,23-3,03]	2,02 [1,33-2,48]	2,24 [1,41-2,57]
ЛПОНП, ммоль/л	45	0,40 [0,29-0,70]	0,41 [0,38-0,53]	0,65 [0,61-0,70]	0,87 [0,55-1,13]
	90	0,48 [0,31-0,82]	0,51 [0,33-0,86]	0,78 [0,39-0,91]	1,04 [0,43-1,54]
	135	0,53 [0,29-1,02]	0,56 [0,31-1,18]	0,86 [0,41-1,54]	1,14 [0,21-1,92]
ЛПНП, ммоль/л	45	0,2 [0,09-0,71]	0,22 [0,13-0,63]	0,22 [0,11-1,15]	0,24 [0,08-0,84]
	90	0,24 [0,19-1,11]	0,26 [0,11-0,93]	0,27 [0,1-1,01]	0,29 [0,13-0,81]
	135	0,27 [0,12-1,13]	0,29 [0,08-0,61]	0,3 [0,11-0,82]	0,32 [0,1-0,86]
ЛПВП, ммоль/л	45	1,29 [0,80-1,31]	1,14 [0,63-1,21]	1,25 [0,59-1,31]	0,93 [0,48-1,21]
	90	1,55 [0,61-2,31]	1,37 [0,24-1,87]	1,5 [0,23-2,11]	1,12 [0,22-2,08]
	135	1,67 [0,74-2,41]	1,48 [0,34-1,97]	1,62 [0,54-2,67]	1,21 [0,18-2,27]
ИА	45	0,07 [0,02-0,23]	0,32 [0,14-1,36]	0,22 [0,05-1,65]	0,82 [0,75-2,48]
	90	0,06 [0,02-0,23]	0,31 [0,11-0,83]	0,21 [0,08-0,43]	0,80 [0,62-2,23]
	135	0,09 [0,02-0,23]	0,34 [0,12-1,13]	0,25 [0,11-1,21]	0,85 [0,10-1,25]

Примечание: 1 группа – интактная (контроль), 2 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, 3 группа – животные, находящиеся на ДПК, 4 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, и находящиеся на ДПК; обозначения достоверности различий ($U \leq 0,05$): полужирным – по отношению к контролю, * - 45 и 90; 45 и 135 дней, * - 90 и 135 дней.

В группе животных, получавших совместно с ДПК гербицид, уровень ТАГ был на 14% выше, чем уровень ТАГ в сыворотке крови, полученной от контрольных животных на 45–е сутки.

На 90 и 135–е сутки эксперимента уровень ТАГ во второй группе животных был на 15% и 13% выше, соответственно, чем в контроле. У животных, получавших питьевую воду и дополнительные жиры, содержание ТАГ в сыворотке крови было на 10% и 11% большим, соответственно, относительно интактной группы, в эти же сроки эксперимента. При совместном поступлении гербицида и насыщенных жиров у животных уровень ТАГ был на 13% и 12% выше, соответственно, чем у контрольных животных в эти же сроки эксперимента.

Представленные в Таблице 5.6 данные отражают влияние поступления подпороговых доз гербицида 2,4-ДА в условиях стандартной диеты и диеты с умеренным повышением калорийности на содержание ОХС в сыворотке крови животных на 45, 90 и 135–е сутки.

Как показано в Таблице 5.6, изолированное поступление гербицида и дополнительных жиров приводило к повышению уровня общего холестерина примерно на 10%, относительно контроля. У животных, получавших с питьевой водой 2,4-ДА на фоне ДПК, в сыворотке крови отмечалось увеличение уровня ОХС на 23%, чем в первой группе. В группе животных, находящихся на ДПК, концентрация ОХС была на 11% выше, чем в контроле. Одновременно, уровень ОХС у животных, сочетано получавших 2,4-ДА и насыщенные липиды, был примерно на 13% выше, чем в первой группе животных, и на 11% выше, по сравнению с третьей группой животных. Данные изменения уровня ОХС у животных наблюдались на всех сроках эксперимента.

В Таблице 5.6 представлены данные липопротеинового спектра сыворотки крови животных всех групп.

Из представленных в Таблице 5.6 материалов установлено, что пероральное поступление подпороговых доз 2,4-ДА приводило к незначительному увеличению содержания в сыворотке крови фракции ЛПОНП, по сравнению с первой группой, на всех сроках эксперимента. Включение животным в рацион дополнительных

жиров, способствовало повышению концентрации ЛПОНП на 63%, относительно контроля. Максимальное содержание ЛПОНП было зафиксировано в группе животных, получавших с питьевой водой 2,4-ДА и дополнительные насыщенные жирные кислоты. Уровень оцениваемого показателя в сыворотке крови животных этой группы превышал контрольные значения в 2,2 раза. Вместе с тем, содержание ЛПОНП в сыворотке крови животных, сочетано потреблявших 2,4-ДА и ДПК, было в 2,1 раза большим, чем у животных, получавших с питьевой водой 2,4-ДА, и в 1,3 раза большим, чем у животных, находившихся на диете с умеренным повышением калорийности. Описанные изменения уровня ЛПОНП в сыворотке крови животных были зафиксированы на всех сроках эксперимента.

Из материалов Таблицы 5.6 видно, что на 45, 90 и 135-е сутки уровень ЛПНП практически не изменялся у животных при длительном поступлении с питьевой водой 2,4-ДА. Повышение энергетической ценности рациона на 10% само по себе не влияло на содержание ЛПНП в сыворотке крови, но в значительной мере увеличивало содержание этого показателя при сочетанном поступлении 2,4-ДА и диеты с умеренным повышением калорийности. Так, у животных этой группы концентрация ЛПНП в сыворотке крови увеличилась на 20%, 21% и 19%, соответственно, относительно контроля, на всех сроках эксперимента.

Кроме того, на 135-е сутки уровень ЛПНП в сыворотке крови животных группы, получавших с питьевой водой 2,4-ДА и диету с умеренным повышением калорийности, был на 14% выше, чем в группах, изолированно потреблявших 2,4-ДА и находившихся на стандартном рационе и рационе с незначительным увеличением энергетической ценности.

Пероральное поступление низких доз 2,4-ДА приводило к снижению уровня ЛПВП в сыворотке крови на 12%, относительно интактных животных, на всех сроках эксперимента. Содержание животных на рационе с повышением энергетической ценности на 10%, не приводило к изменению содержания ЛПВП в сыворотке крови, относительно контроля, в эти же сроки. Концентрация ЛПВП в сыворотке крови в четвертой группе животных была примерно на 28% ниже контрольных величин, на 45, 90 и 135-е сутки. Уровень ЛПВП в четвертой группе

животных был на 18% ниже, чем у крыс второй группы, и на 26% ниже, чем у животных третьей группы, на 45–е сутки эксперимента.

В Таблице 5.6 представлены значения индекса атерогенности, рассчитанного для групп животных, при стандартной диете и диете с умеренным повышением калорийности. Расчет индекса атерогенности является необходимым условием для коррекции липидных нарушений, в частности начиная с ранних стадий болезни.

Из данных Таблицы 5.6 показано, что значение индекса атерогенности в группе животных при пероральном поступлении подпороговых доз 2,4-ДА на всех сроках эксперимента было в 4 раза большим, чем у животных первой группы.

Индекс атерогенности у животных третьей группы превышал в 3 раза значение в первой группе, на всех сроках эксперимента.

На 45, 90 и 135–е сутки длительное поступление нетоксичных доз 2,4-ДА на фоне ДПК приводило к увеличению оцениваемого показателя в 12 раз, 13 раз и 9 раз, соответственно, относительно контроля.

В итоге, на 135–е сутки индекс атерогенности у животных, сочетано получавших 2,4-ДА и ДПК, был 1,5 раза большим, чем при поступлении 2,4-ДА и содержащихся на стандартном рационе, а в группе животных, получавших питьевую воду и дополнительные жиры, увеличивался в 2,4 раза.

Результаты выполненного эксперимента стали основой анализа системы индикаторных показателей для актуального обнаружения нарушений липидного обмена в условиях воздействия подпороговых доз ХОС (на примере 2,4-ДА) включающей: ТАГ, ОХС, ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП.

Показателями ХЛ в исследуемом материале, применяемыми в эксперименте, были спонтанная светимость, величина быстрой вспышки, светосумма медленной вспышки.

Из данных Таблицы 5.7 показано, что величина спонтанной светимости суммарной фракции аполипопротеин–В липопротеинов (апо-В ЛП) в группе

животных, получавших 2,4-ДА и находящихся на стандартном рационе, была в 4 раза выше ($p \leq 0,05$), чем в контроле.

Во фракции апо-В ЛП, выделенной из сыворотки крови третьей группы животных, наблюдалось увеличение спонтанной светимости в 6 раз ($p \leq 0,05$), по сравнению с первой группой. Максимальное увеличение данного показателя было зафиксировано в исследуемой фракции липопротеинов крыс, получавших низкие дозы 2,4-ДА с питьевой водой и дополнительные жиры. Величина спонтанной светимости в данной группе животных была в 6,5 раза ($p \leq 0,05$) выше, чем в контроле. Описанные изменения величины спонтанной светимости суммарной фракции апо-В ЛП сыворотки крови животных исследуемых групп отмечались на 45–е сутки эксперимента.

Таблица 5.7 – Влияние гербицида 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты на интенсивность хемилюминесценции фракции липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности сыворотки крови животных, ($M \pm m$)

Показатели	Сутки	Группы			
		1- Контроль n = 12	2- 2,4-ДА n = 10	3- ДПК n = 12	4-2,4-ДА+ ДПК n = 10
1	2	3	4	5	6
Спонтанная светимость, у.е.	45	0,19±0,05	0,77±0,22	1,14±0,44	1,23±0,24
	90	0,21±0,03	0,86±0,18	1,29±0,61	1,48±0,64
	135	0,23±0,04	0,84±0,23	1,23±0,48	1,34±0,12
Величина быстрой вспышки, у.е.	45	2,4±0,64	6,1±1,4	5,6±0,56	6,6±0,8
	90	2,6±0,71	7,2±1,61	6,3±0,74	8,05±1,13
	135	2,3±0,62	6,68±1,42	5,74±0,61	7,5±0,83
Светосумма, у.е.	45	6,9±1,2	12,4±2,6	11,2±0,9	17,7±3,0
	90	7,1±1,4	13,67±2,82	12,1±1,24*	21,42±2,86
	135	6,8±1,1	13,13±1,44	11,48±0,81	18,1±2,18

Примечание: 1 группа – интактная (контроль), 2 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, 3 группа – животные, находящиеся на ДПК, 4 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, и находящиеся на ДПК; обозначения достоверности различий ($p \leq 0,05$): полужирным – по отношению к контролю, * - 45 и 90; 45 и 135 дней, * - 90 и 135 дней.

Следует отметить, что на 90 и 135–е сутки так же наблюдалось максимальное увеличение показателя в исследуемой фракции липопротеинов крыс, получавших малые дозы 2,4-ДА с питьевой водой, и насыщенные жиры.

Величина спонтанной светимости в данной группе животных была в 7 и 6 раз ($p \leq 0,05$) выше, соответственно, чем в контроле.

В то же время, на 135–е сутки интенсивность спонтанной светимости исследуемой суммарной фракции апо-В ЛП, полученной из сыворотки крови четвертой группы животных, превышала в 1,6 раза, чем у животных, получавших 2,4-ДА с питьевой водой и стандартный рацион, и в 1,1 раза выше, чем у животных, получавших чистую воду и дополнительные насыщенные жирные кислоты.

На 45, 90 и 135–е сутки эксперимента величина быстрой вспышки суммарной фракции апо-В ЛП, полученной из сыворотки крови второй группы животных, была в 2,5 раза ($p \leq 0,05$), 2,8 раза ($p \leq 0,05$) и 3 раза выше, соответственно, чем в контроле. У животных, находившихся на диете с умеренным повышением калорийности, исследуемый показатель максимально превышал показатель контрольной группы в 2,5 раза ($p \leq 0,05$), на 135–е сутки эксперимента.

В этот же срок эксперимента, сочетанное поступление 2,4-ДА и ДПК приводило к увеличению h в суммарной фракции апо-В ЛП в 3,3 раза ($p \leq 0,05$), чем у животных первой группы.

Кроме того, на 135–е сутки интенсивность h исследуемой фракции сыворотки крови животных четвертой группы была на 12% и 31% выше, чем в группах животных, изолированно получавших гербицид и насыщенные жиры, соответственно.

Величина S исследуемой фракции у животных, получавших 2,4-ДА и стандартный рацион, была в 2 раза больше, чем в контроле, на всех сроках эксперимента. В эти же сроки светосумма медленной вспышки суммарной фракции апо-В ЛП, полученной из сыворотки крови третьей группы животных, превышала в 1,7 раза контрольные значения.

На 135–е сутки эксперимента интенсивность медленной вспышки суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП, выделенной из сыворотки животных, сочетано

получавших с питьевой водой гербицид и насыщенные жиры, превышала в 3 раза значение в первой группе. Одновременно наблюдалось повышение величины этого показателя исследуемой фракции у животных данной группы в 1,4 раза, чем у животных второй группы, и в 1,6 раза, чем у животных третьей группы.

Данные Таблицы 5.8, отражают способность ЛПВП понижать интенсивность процессов ПОЛ у животных как при изолированном, так и сочетанном поступлении 2,4-ДА и ДПК.

Используемая при оценке антиоксидантных свойств суммарной фракции ЛПВП методика не подразумевает отличий между показателями спонтанной светимостью для интактной и экспериментальных групп, так как в качестве субстрата используется стандартная хемилюминесцентная система (СХС).

Таблица 5.8 – Влияние гербицида 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на интенсивность хемилюминесценции суммарной фракции липопротеинов высокой плотности сыворотки крови животных, ($M \pm m$)

Показатели	Сутки	Группы			
		1- Контроль n = 12	2- 2,4-ДА n = 10	3- ДПК n = 12	4-2,4-ДА+ ДПК n = 10
1	2	3	4	5	6
Спонтанная светимость, у.е.	45	0,3±0,06	0,32±0,04	0,29±0,04	0,4±0,06
	90	0,31±0,03	0,42±0,06	0,32±0,06	0,51±0,07
	135	0,26±0,05	0,31±0,03	0,26±0,01	0,42±0,02
Величина быстрой вспышки, у.е.	45	0,7±0,07	0,83±0,04	0,6±0,03	0,84±0,08
	90	0,66±0,08	1,11±0,08*	0,76±1,03	1,03±0,11
	135	0,71±0,11	0,88±0,11	0,62±0,02	0,92±0,01
Светосумма, у.е.	45	137±7,4	350±13,4	311±12,8	389±6,1
	90	133±3,3	414,1±10,1	347±13,4	421,4±8,3
	135	138±8,1	372,3±8,4	323,1±11,3	401,2±5,6
% Подавления	45	29,2±0,72	15,34±1,10	17,27±1,04	13,77±0,97
	90	31,3±1,01	20,12±0,83*	19,23±0,89	16,25±0,41*
	135	27,1±0,31	16,15±0,52*	17,85±0,23	15,07±0,22*

Примечание: 1 группа – интактная (контроль), 2 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, 3 группа – животные, находящиеся на ДПК, 4 группа – животные, получавшие с питьевой водой 2,4-ДА, и находящиеся на ДПК; обозначения достоверности различий ($p \leq 0,05$): полужирным – по отношению к контролю, *- 45 и 90; 45 и 135 дней, * - 90 и 135 дней.

Вместе с тем, на 135–е сутки эксперимента у животных, получавших с питьевой водой 2,4-ДА и насыщенные жиры, данный показатель увеличивался на 62%, относительно контрольной группы. Интенсивность спонтанной светимости исследуемой фракции ЛПВП в этой группе была на 35% выше, по сравнению со второй группой животных, и на 62% выше, чем у животных, получавших питьевую воду и диету с умеренным повышением калорийности.

Величина быстрой вспышки фракции ЛПВП была наибольшей во второй и четвертой группах животных.

На 90–е сутки эксперимента у животных второй группы величина быстрой вспышки была на 68% больше ($p \leq 0,05$), чем в первой группе. На 135–е сутки в группе животных, находившихся на диете с умеренным повышением калорийности, величина быстрой вспышки исследуемой фракции снижалась на 13%, а в четвертой группе животных увеличивалась на 30%, относительно контроля.

На 90–е сутки эксперимента отмечалось максимальное значение светосуммы медленной вспышки фракции ЛПВП, которая превышала в 3,1 раза величину анализируемого параметра в контроле. Светосумма медленной вспышки исследуемой фракции у животных, получавших чистую воду и находившихся на диете с умеренным повышением калорийности, превысила контрольные значения в 2,6 раза, в этот же срок эксперимента.

У животных, сочетано получавших гербицид и насыщенный жир, данный показатель увеличился в 3,2 раза, относительно интактных, на 90-е сутки.

Кроме того, у животных этой же группы интенсивность S суммарной фракции ЛПВП превышала в 1,1 раза значений у животных, получавших с питьевой водой 2,4-ДА и стандартный рацион, и в 1,3 раза выше, чем у животных, получавших чистую воду и диету с умеренным повышением калорийности, на 135-е сутки эксперимента.

Антиатерогенную направленность липопротеинового спектра определяет способность ЛПВП снижать интенсивность СРО, показателем которой является процент подавления СРО в СХС.

Наименьший процент подавления характеризовал суммарную фракцию ЛПВП, выделенную из сыворотки крови четвертой группы животных. Процент подавления в этой группе был на 11% и 20% ниже, чем в группах с изолированным поступлением гербицида и дополнительных насыщенных жирных кислот, соответственно. На 53% ($p \leq 0,05$) ниже подавляющая способность суммарной фракции ЛПВП у животных этой группы, по сравнению с контролем.

Видно, что у животных, получавших с водой 2,4-ДА и содержащихся на стандартном рационе, процент подавления СРО в СХС был на 48% ($p \leq 0,05$) ниже, по сравнению с контролем.

В группе животных, находившихся на диете с умеренным повышением калорийности, процент подавления СРО в СХС понизился на 41%, относительно первой группы.

Полученные результаты показывают, что низкодозовое поступление с питьевой водой 2,4-ДА и дополнительных жиров на всех сроках эксперимента приводило к достоверному снижению антиоксидантной способности суммарной фракции ЛПВП. Результаты, представленные выше, свидетельствуют о том, что между содержанием в питьевой воде низких доз гербицида 2,4-ДА, выраженностью «окислительного стресса» и нарушениями обмена холестерина существует тесная зависимость.

Атерогенная направленность липидного спектра характерна для групп животных с длительным пероральным поступлением гербицида в условиях как стандартной диеты, так и диеты на фоне дополнительных жиров. Хроническая низкодозовая интоксикация гербицидом 2,4-ДА приводила к увеличению концентрации в сыворотке крови ОХС, выраженной триацилглицеринемии, увеличению содержания ЛПОНП и ЛПНП и снижению концентрации ЛПВП. Возможной причиной, вызывающей подобные изменения концентрации ОХС, и отдельных липопротеиновых фракций, может быть способность самих

липопротеинов подвергаться метаболическим изменениям, в результате которых изменяются их свойства.

Результатом таких изменений может выступать процесс ПОЛ апо-В ЛП, входящих в состав фракций липопротеинов, приводящий к развитию дислипидемии (Hamza-Reguig S. et al., 2017). Процессы ПОЛ апо-В ЛП и дополнительные жиры (Szapary P.O., Rader, D.J., 2004; Hung Y.C. et al., 2006; Nakbi A., 2010) способствуют наиболее выраженной дислипидемии и гиперхолестеринемии.

Таким образом, повышение энергетической ценности диеты на 10% у животных в условиях эксперимента не приводило к выраженным изменениям в липидном профиле, но при сочетании с 2,4-ДА отмечался взаимно потенцирующий эффект, который выражался, во-первых, в развитии гиперхолестеринемии, и, во-вторых, в сдвиге липидного профиля в сторону увеличения концентрации атерогенной фракции холестерина.

Результаты проведенного исследования послужили основой для разработки системы индикаторных показателей с целью выявления метаболических нарушений в условиях хронического воздействия подпороговых доз ХОС (на примере 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты).

В целом результаты эксперимента в системе доказали влияние ХОС (на примере 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты) на развитие метаболических нарушений в условиях воздействия, что согласуется с результатами исследований, описанными в предыдущих главах. Особенно отмечено решающее значение окислительного стресса в индукции метаболических расстройств. Доказано, что масса тела и жировой ткани, уровень лептина, МДА, ДК, СОД и каталаза в сыворотке крови и тканях органов, липидный профиль и показатели хемилюминесценции являются индикаторными показателями в условиях экспозиции 2,4-ДА на животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе отражены результаты оценки опасности и риска развития метаболических нарушений, обусловленных загрязнением питьевой воды ЦСПВ ХОС, на примере Оренбургской области.

Актуальность исследования определяется широкой распространенностью нарушений работы основных видов обмена, которые выступают главной причиной развития заболеваемости населения, значительная доля в которой принадлежит болезням эндокринной системы. Особое значение в формировании болезней эндокринной системы вносит химические соединения, в первую очередь, поступающие с питьевой водой ЦСПВ.

За длительный период времени на территории Оренбургской области заболеваемость болезнями эндокринной системы выше, чем в РФ и ПФО, как у взрослых, так и у детей. Одним из ведущих направлений в области профилактики болезней эндокринной системы является изучение антропогенного воздействия, идентификация в питьевой воде загрязняющих веществ, которые способны депонироваться и поступать в объекты окружающей среды.

Оценка распространенности класса болезней эндокринной системы среди разных возрастных групп населения Оренбургской области позволила установить высокие уровни и неравномерный характер распределения заболеваемости по территориям. Полученные данные в совокупности с содержанием в воде ЦСПВ ХОС подтверждают возможность риска развития метаболических нарушений среди населения Оренбургской области.

Итогом проведения кластерного анализа выступили территории, характеризующиеся загрязнением ХОС питьевой воды ЦСПВ.

Проведенная оценка риска здоровью позволила установить приемлемый уровень неканцерогенного риска развития болезней эндокринной системы, сопряженный с содержанием в питьевой воде ЦСПВ ХОС.

Применение методов математического моделирования позволило подтвердить данные, представленные в главах собственных исследований. Определены достоверные связи между загрязнением 2,4-Д питьевой воды ЦСПВ с первичной и общей заболеваемостью взрослого и детского населения по классу «болезни эндокринной системы».

Корреляционный анализ, проведенный между содержанием ХОС в питьевой воде и показателями заболеваемости болезнями эндокринной системы на исследуемых территориях, необходим для подтверждения гипотезы о наличии связей между степенью загрязненности и содержанием ХОС в питьевой воде с заболеваемостью болезнями эндокринной системы.

Результаты проведенного корреляционного анализа позволили установить достоверную зависимость между показателями заболеваемости и содержанием 2,4-Д, тетрахлорметана и 1,2-дихлорэтана в питьевой воде ЦСПВ.

С учетом результатов проведенного нами множественного регрессионного анализа, выполненная модель прогноза заболеваемости болезнями эндокринной системы в условиях пероральной экспозиции ХОС описывает 84 % дисперсии признака «болезни эндокринной системы».

Результаты эксперимента в экспериментальной модели продемонстрировали сложный характер изменений индикаторных показателей метаболических нарушений на всех сроках эксперимента. Во-первых, длительное поступление с питьевой водой подпороговых доз гербицида 2,4-ДА оказывало обесогенное действие, которое проявлялось в более быстром наборе массы тела животных, образовании жировой ткани и более высокими концентрациями маркера ожирения лептина. Во-вторых, в основе описанных нарушений лежит активация процессов СРО у крыс (сыворотка крови и печень) и депрессия каталазы и СОД (эритроциты крыс), изменения данных параметров чаще выявлялись в группе животных, потреблявших с питьевой водой 2,4-ДА и дополнительные жиры на всех сроках

эксперимента. В-третьих, пероральное поступление подпороговых доз гербицида 2,4-ДА приводил к развитию гиперхолестеринемии и дислипидемии. Результаты эксперимента доказывают включение массы тела и жировой ткани, уровня лептина, МДА, ДК, СОД и каталазы в сыворотке крови и тканях органов, липидного профиля в условиях экспозиции малыми дозами 2,4-ДА в качестве индикаторных показателей метаболических нарушений.

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 2,4-Д (38%), тетрахлорметан (10%) и 1,2-дихлорэтан (8%). 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 дислипидемии. 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 сравнения. 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 внутрорегиональном 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 ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

апо-В ЛП	аполипопротеин - В липопротеина
ДК	диеновые конъюгаты
ДПК	диета с повышенной калорийностью
2,4-ДА	2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
МДА	малоновый диальдегид
НИЗ	неинфекционные заболевания
ОХС	общий холестерин
ПДК	предельно-допустимая концентрация
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПФО	Приволжский федеральный округ
РФ	Российская Федерация
СОД	супероксиддисмутаза
СРО	свободно-радикальное окисление
СХС	стандартная хемилюминесцентная система
ТАГ	триацилглицерины
ХЛ	хемилюминесценция
ХОС	хлорорганические соединения
ЦСПВ	централизованная система питьевого водоснабжения

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акайзина, А.Э. Значение интегральных показателей оксидантного статуса и летучих жирных кислот для оценки влияния хлорорганических соединений питьевой воды на организм детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / А.Э. Акайзина. – Иваново, 2014. – 130 с.
2. Акайзина, А. Э. Хлорорганические соединения и остаточный хлор питьевой воды города Иваново / А. Э. Акайзина // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: матер. межрегион. науч. конф. студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2014. – С. 252.
3. Байдина, А.С. Факторы риска метаболического синдрома у работников нефтедобывающего предприятия / А.С. Байдина, А.Е. Носов, В.Б. Алексеев // Экология человека. – 2013. – № 12. – С. 44–47.
4. Бантьева, М. Н. Возрастные аспекты заболеваемости взрослого населения по обращаемости в амбулаторно-поликлинические учреждения / М. Н. Бантьева, Н. С. Прилипко // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – № 4(32). – С. 7.
5. Богданова, В. Д. Влияние хлорорганических соединений питьевой воды на здоровье населения / В. Д. Богданова, П. Ф. Кику, Л. В. Кислицына // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 55–60.
6. Боровиков, В. П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA: Учебное пособие для вузов / В. П. Боровиков. – Москва: Горячая линия – Телеком, 2013. – 288 с. – ISBN 978-5-9912-0326-5.
7. ВОЗ. Целевые ориентиры и индикаторы для политики Здоровье-2020, версия 3. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2016. – 114 с.

8. Галиулин, Р.В. Особенности разложения гербицида 2,4-Д в системе почва–вода – донные отложения / Р.В. Галиулин, Р.А. Галиулина // Вода: химия и экология. – 2012. – № 1. – С. 86–92.
9. Гигиенические нормативы ГН 2.1.5.1315-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования» [Электронный ресурс]. – Режим доступа:<http://docs.cntd.ru/document/901862249>(дата обращения: 26.07.2020).
10. Голубев, Н.А. Заболеваемость детей болезнями эндокринной системы, расстройства питания и нарушениями обмена веществ в рамках национального проекта «Здравоохранения» в Российской Федерации / Н.А. Голубев [и др.] // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. – 2019. – № 3. – С.358–71.
11. Горяев, Д. В. Гигиеническая оценка качества питьевой воды и риски для здоровья населения Красноярского края / Д. В. Горяев, И. В. Тихонова, Н. Н. Торотенкова // Анализ риска здоровью. – 2016. – № 3. – С. 35–43.
12. Драпкина, О. М. Атерогенная дислипидемия и печень / О. М. Драпкина, Е. Л. Буеверова, В. Т. Ивашкин // *Медицинский алфавит*. – 2012. – Т. 4. – № 24. – С. 30–35.
13. Егорова, Н.А. Гигиеническая оценка продуктов хлорирования питьевой воды с учетом множественности путей поступления в организм / Н.А. Егорова, А.А. Букшук, Г.Н. Красовский // *Гигиена и санитария*. – 2013. – № 2. – С. 18–24.
14. Жолдакова, З.И. Прогноз опасности химических веществ по зависимости структура-активность с учетом биотрансформации / З.И. Жолдакова, Н.В. Харчевникова // *Журнал Российского химического общества им. Д.И. Менделеева* – 2004. –Т.XLVIII, №2. – с.16–24.
15. Жолдакова, З.И. Совершенствование требований к контролю безопасности питьевой воды при хлорировании / З.И. Жолдакова [и др.] // *Водоснабжение и санитарная техника*. – 2019. – №7. – С.4-9.

16. Совершенствование требований к контролю за применением хлорсодержащих средств обеззараживания воды / З. И. Жолдакова, О. О. Сеницына, Р. А. Мамонов [и др.] // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2019. – № 12(321). – С. 30–35.

17. Заболеваемость эндокринными болезнями населения Оренбургской области / Е. Л. Борщук, И. Г. Сидорова, Д. Н. Бегун [и др.] // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2021. – Т. 29. – № 7. – С. 12–18.

18. Зайцева, Н. В. Оценка риска здоровью населения при воздействии водного перорального фактора среды обитания в условиях крупного промышленного центра для задач социально-гигиенического мониторинга (на примере города Перми) / Н. В. Зайцева, С. В. Клейн // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2009. – Т. 11. – № 1-6. – С. 1139–1143.

19. Зайцева, Н. В. К вопросу установления и доказательства вреда здоровью населения при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания / Н. В. Зайцева, И. В. Май, С. В. Клейн // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 2. – С. 14–26.

20. Зайцева, Н. В. Научное обоснование политики митигирования последствий загрязнения объектов среды обитания населения на базе сопряженной оценки рисков и доказанного вреда здоровью / Н. В. Зайцева, И. В. Май // Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. В 2-х томах, Пермь, 13–15 мая 2020 года / Под редакцией А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2020. – С. 9–14.

21. Захаренко, В.А. Химическая защита растений в России в конце XX - начале XXI века / В.А. Захаренко // Защита и карантин растений. – 2007. – №12. – С.6–10.

22. Землянова, М.А. Биохимические маркеры негативных эффектов у детей при воздействии хлорорганических соединений, поступающих в организм с

питьевой водой / М.А. Землянова, Н.Е. Федорова, Ю.В. Кольдибекова // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – Т. 9, №222. – С.33–37.

23. Зинченко, В.А. Химическая защита растений: средства, технология и экологическая безопасность: учеб.пособие- 2-е изд. перераб. и доп. / В.А. Зинченко. – М.: КолосС, 2012. – 247с.

24. Извекова, Т.В. Хлорорганические поллютанты в природном источнике водоснабжения и в питьевой воде г. Иванова / Т.В. Извекова, В.И. Гриневич, В.В. Костров // Инженерная экология. – 2003. – № 3. – С. 49–52.

25. Камилов, Ф.Х. Влияние Тактивина, витамина Е и их комбинации на функциональное состояние фагоцитов и монооксигеназную систему печени при воздействии хлорфеноксигербицидов / Ф.Х. Камилов, Н.А. Муфазалова, З.А. Ахметченко // Медицинская наука и образование Урала. – 2007. – № 5. – С. 19–22.

26. Камилов, Ф. Х. Патохимия токсического действия хлорорганических и ароматических соединений / Ф. Х. Камилов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т. 2. – № 6. – С. 76–80.

27. Качество питьевой воды: факторы риска для здоровья населения и эффективность контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора / Н.В. Зайцева [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2019. – №. 2. – С. 44–55.

28. Кацнельсон, Б.А. Биологическая профилактика экологически обусловленных нарушений здоровья: теоретические предпосылки, экспериментальные данные, оценка эффективности, практическая реализация / Б.А. Кацнельсон [и др.] // Биосфера. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 375–385.

29. Каюмова, А. Ф. Нарушения в системе крови, вызванные гербицидом-аминной солью 2,4 - дихлорфеноксиуксусной кислоты (Эксперимент. исслед.): специальность 14.00.16: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Каюмова Алия Фаритовна. – Челябинск, 1996. – 46 с.

30. Клебанов, Г.И. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // Лабораторное дело. – 1988. – № 5. – С. 59–62.

31. Коньшина, Л.Г. Оценка качества питьевой воды и риска для здоровья населения / Л.Г. Коньшина, В.Л. Лежнин // Гигиена и санитария. – Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93. – № 3. – С. 5–10.
32. Красовский, Г.Н. Классификация опасности веществ, загрязняющих воду / Г.Н. Красовский, Н.А. Егорова, И.И. Быков // Гигиена и санитария. – 2006. – № 2. – С. 5–7.
33. Куликова, Н.А. Гербициды и экологические аспекты их применения: учеб.пособие / Н.А. Куликова, Г.Ф. Лебедева. – М.: ЛИБРОКОМ, 2010. – 152 с.
34. Куценко, С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – Санкт-Петербург, 2002. – 395с.
35. Ларина, Г.Е. Уровень персистентности и эффективность 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты и основных ее производных (солей, эфиров) / Г.Е. Ларина //Агрохимия. – 2013. – № 12. – С. 15–27.
36. Лопухин, Ю.М. Регистрация хемилюминесценции составных частей сыворотки крови в присутствии двухвалентного железа // Бюлл. Эксп. Биол. – 1983. – Т.95, №2. – С.61–63.
37. Лужецкий, К.П. Генетически детерминированные нарушения жирового обмена, обусловленные пероральной экспозицией продуктов гиперхлорирования техногенного происхождения / К.П. Лужецкий, О.В. Долгих, О.Ю. Устинова, А.В. Кривцов // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 8. – С. 24–28.
38. Лужецкий, К.П. Нарушения жирового и углеводного обмена у детей, потребляющих питьевую воду ненормативного качества / К.П. Лужецкий, О.А. Маклакова, Л.Н. Палагина // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 66–70.
39. Лужецкий, К.П. Структурно-динамический анализ эндокринной патологии на территориях Российской Федерации с различным уровнем и спектром загрязнения среды обитания / К. П. Лужецкий, М. Ю. Цинкер, С. А. Вековщина // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 5(290). – С. 7–11. – DOI 10.35627/2219-5238/2017-290-5-7-11.
40. Лужецкий, К.П. Организационно-функциональная модель управления риском развития у детей эндокринных заболеваний, ассоциированных с

воздействием химических факторов окружающей среды / К. П. Лужецкий, Н. В. Зайцева, И. В. Май // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Пермь, 16–18 мая 2018 года / Под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Федеральное бюджетное учреждение науки "Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения", 2018. – С. 102–108.

41. Масленникова, Г. Я. Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия / Г. Я. Масленникова, Р. Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 5–12.

42. Маслов, М. Г. Доклад на заседании экологического совета при Правительстве Оренбургской области: «Обращение с отходами производства и потребления на территории Оренбургской области. Утилизация запрещенных и непригодных к применению химических средств защиты растений с территории области» [Электронный ресурс] / М.Г. Маслов. – Оренбург, 2011. – Режим доступа: <http://reforef.ru>, свободный (дата обращения 06.06.2014 г.)

43. Методические подходы к зонированию территории крупного промышленного центра по показателям заболеваемости населения в связи с качеством среды обитания / Н. В. Зайцева, И. В. Май, С. В. Клейн [и др.] // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2010. – № 2. – С. 42–49.

44. Милюков, А. В. Влияние ряда химических веществ в питьевой воде на здоровье человека / А. В. Милюков, Е. А. Матюхова, К. В. Савичевская // Вопросы методологии естествознания и технических наук: современный контекст: Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции, Белгород, 29 марта 2019 года / Под общ. ред. Е. П. Ткачевой. – Белгород: Общество с ограниченной ответственностью "Агентство перспективных научных исследований", 2019. – С. 64–69.

45. Михайлова, Д.Л. Оценка воздействия хлороформа при поступлении в организм с питьевой водой на состояние здоровья детей / Д.Л. Михайлова, Ю.В. Кольдибекова // Вестник Пермского университета. – 2012. – № 2. – С. 85–88.
46. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник / Лисицын Ю.П. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. — 512 с.
47. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования/ Л.Е. Муравлева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2010. – №1. – С. 74 – 78.
48. Определение 2,4-Д в отдельных пищевых продуктах (молоко, яйца, печень, почки) хроматографическими методами / В.Н. Ракитский, Н.Е. Федорова, В.В. Баюшева [и др.] // Токсикологический вестник. – 2018. – №1 (148). – С.20–25.
49. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 237 с.
50. Особенности эндокринных нарушений у детей, проживающих в условиях высокого риска ингаляционного воздействия бензола, фенола и без(а)пирена / К. П. Лужецкий, О. Ю. Устинова, О. А. Маклакова, Л. Н. Палагина // Анализ риска здоровью. – 2014. – № 2. – С. 97–103.
51. Оценка воздействия химического загрязнения окружающей среды как факторариска для здоровья человека: аналитический обзор / Н. Ю. Келина, Н. В. Безручко, Г. К. Рубцов, С. Н. Чичкин // Вестник Томского государственного педагогического университета. – 2010. – № 3(93). – С. 156-161.
52. Оценка индивидуального риска метаболических нарушений у детей при экспозиции хлороформом питьевой воды / К.П. Лужецкий, П.З. Шур, О.Ю. Устинова [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2015. – № 4. – С. 28–35.
53. Патент № 2577705 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ диагностики клеточного иммунодефицита у экспериментальных животных в условиях экспозиции стронцием: № 2015113110/15: заявл.09.04.2015:опубл. 20.03.2016 / О. В. Долгих, Н. В. Зайцева, А. В. Кривцов [и др.]; заявитель

Федеральное бюджетное учреждение науки "Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения" (ФБУН "ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения").

54. Перекисное окисление липидов и активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 в сыворотке крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени / Л. А. Звенигородская, М. В. Шинкин, Т. В. Нилова [и др.] // Фарматека. – 2016. – № 15(328). – С. 19–24.

55. Пестицидная нагрузка 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты и экологический риск развития детской патологии / А.А. Алтухова, Т.Ф. Коропова, В.А. Королёв, В.К. Шорманов, Ю.Ю. Полевой // Материалы II Всероссийской научной конфер-и с междунар. уч-ем «Медикобиологические аспекты мультифакториальной патологии». – Курск, 2011. – С. 135–136.

56. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 января 2020 г. N 8 "Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года".

57. Ракитский, В.Н. Определение остаточных количеств 2,4-Д в молоке, яйцах и субпродуктах сельскохозяйственных животных / В.Н. Ракитский [и др.] // Гигиена, токсикология, профпатология: традиции и современность: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией доктора медицинских наук, профессора А.Ю. Поповой, академика РАН, профессора В.Н. Ракитского. – Москва, 2016. – С.323–328.

58. Ракитский, В.Н. Оценка и управлением риском при различных технологиях применения пестицидов / В.Н. Ракитский, Н.Е. Федорова, И.В. Березняк, А.В. Ильницкая // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2019. – С.565–570.

59. Рахманин, Ю.А. Качество и безопасность воды различных видов водопользования / Ю.А. Рахманин // Экологический вестник России. – 2008. – № 3. – С. 34–36.
60. Рахманин, Ю.А. Актуализация проблем экологии человека и гигиены окружающей среды и пути их решения / Ю.А. Рахманин // Гигиена и санитария. – 2012. – № 5. – С. 4–8.
61. Рахманин, Ю.А. Актуализация методических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды / Ю.А. Рахманин // Гигиена и санитария. – 2016. – № 95(8). – С. 701–706.
62. Розенталь, О.М. Риск-ориентированный подход к оценке качества воды источников питьевого водоснабжения / О.М. Розенталь, Л.Н. Александровская // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, №. 5. – С. 563–569.
63. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание. / пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. — М.: ИРБИС, 2017. — 336 с
64. Садовский, А.Д. 2,4-Д – первый киллер сорняков /А.Д. Садовский// Химия и жизнь. – 2005.–№ 9. – С. 24–27.
65. 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 изменениями на 2 апреля 2018 года) [Электронный ресурс]. – Режим доступа:<http://docs.cntd.ru/document/901798042>(дата обращения: 26.07.2020).
66. Скударнов, С. Е. Неинфекционная заболеваемость населения и риски для здоровья в связи с качеством питьевой воды / С.Е. Скударнов, С.В. Куркатов // Гигиена и санитария. – 2011. – № 6. – С. 30–32.
67. Совершенствование государственной политики в области обеспечения химической безопасности Российской Федерации на основе оценки риска здоровью / С.Л. Авалиани, С.М. Новиков, Т.А. Шашина, Н.С. Додина // Актуальные научные и научно-технические проблемы обеспечения химической безопасности России. К 80-летию со дня рождения лауреата Ленинской премии, академика РАН,

генерал-лейтенанта Анатолия Демьяновича Кунцевича: сборник 285 статей II Российской конференции с международным участием. – М.: Изд-во МЦНИП, 2017. – С. 58.

68. Статистические сборники о заболеваемости населения России в 2007-2019 годах [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://mednet.ru/miac/meditsinskaya-statistika> (дата обращения: 11 апреля 2021).

69. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

70. СанПиН 1.2.3685-21 "Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания" (зарегистрирован 29.01.2021 №62296). – 469 с.

71. Сафаров, М.Г. Гербициды: 2,4-Д / М.Г. Сафаров // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7. – С. 57–61.

72. Сибиряк, С.В. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений / С.В. Сибиряк [и др.]. – Екатеринбург: УрО РАН, 2006. – 160 с.

73. Сеницына, О.О. Современное состояние вопроса о токсичности бисфенола А при воздействии в дозах, близких к признанным безопасными / О.О. Сеницына, З.И. Жолдакова, Н.В. Харчевникова // Токсикологический вестник. – 2012. – №4 (115). – С.19–25.

74. Сирота, Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // Вопр. мед. химии. — 1999. — Т.45, №3. – С.263–272.

75. Савина А.А. Тенденции показателей заболеваемости болезнями эндокринной системы взрослого населения Российской Федерации. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2021; 67(4):6. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1285/30/lang,ru/> (дата обращения: 20.08.2021).

76. Свободнорадикальное окисление белков и липидов в адипоцитах в условиях окислительного стресса / Е. В. Шахристова, Е. А. Степовая, В. В. Иванов [и др.] // Молекулярная медицина. – 2014. – № 1. – С. 59–64.

77. Технология индикаторной оценки риска формирования нарушений жирового и углеводного обмена у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием хлорорганических соединений / К. П. Лужецкий, В. М. Чигвинцев, С. А. Вековщина [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. В 2-х томах, Пермь, 13–15 мая 2020 года / Под редакцией А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2020. – С. 603–610.

78. Уланова, Т.С. Оценка содержания хлорорганических соединений и фенола в питьевой воде г. Перми / Т.С. Уланова, Т.В. Нурисламова // Вестник ПНИПУ. Урбанистика. – 2012. – № 1. – С. 124–130.

79. Фархутдинов, Р.Р. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛ – 003. / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдорадзе // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: сб. тез. докл. науч.-практич. семинара. – М., 2005. – С147–154.

80. Хакунов, Р.Н. Метаболический синдром: Актуальные Вопросы. Обзор литературы / Р.Н. Хакунов // Новые технологии. – 2012. – №4. – С. 318–324.

81. Цыремпилов, П.Б. Патогенетические механизмы иммунотоксического действия пестицидов на животных, лечение и профилактика иммунологической недостаточности: специальность 06.02.01 "Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных": диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Цыремпилов Петр Бадмаевич. – Улан-Удэ, 2002. – 279 с.

82. Четверкина, К.В. (Романенко К.В.) Сравнительная характеристика опасности возникновения массовой неинфекционной заболеваемости болезнями системы кровообращения, связанной с загрязнением атмосферного воздуха среди взрослого населения в период 2011-13 гг. / К.В. Четверкина (К.В. Романенко) // Актуальные проблемы 23 безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: материалы VI Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь: Книжный формат, 2015. – С. 217–218.

83. Четверкина, К.В. (Романенко К.В.) Анализ влияния хлорорганических соединений, содержащихся в воде сети хозяйственно-питьевого водоснабжения, на здоровье населения в городах Пермского края / А.С. Сбоев, К.В. Четверкина (К.В. Романенко) // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95. – №. 1. – С. 14–17.

84. Четверкина, К.В. Гигиеническая оценка динамики экспозиции хлороформа в Пермском крае и её воздействие на формирование у детей заболеваемости по классу болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм / К.В. Четверкина, С.В. Клейн, В.М. Чигвинцев // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97. – №. 1. – С. 29–34.

85. Эльпинер, Л. И. Оценка риска использования населением некондиционных питьевых вод / Л. И. Эльпинер // Контроль качества продукции. – 2017. – № 5. – С. 57–60.

86. Эпидемиологические, токсикологические и молекулярно-генетические аспекты разрушителей эндокринной системы в проблеме химической безопасности / О.О.Синицына, Ю.А. Рахманин, З.И. Жолдакова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 3. – С. 197–203.

87. 2,4-D (Chlorophenoxy) herbicide poisoning / N. Brahmi [et al] // Vet Hum Toxicol. – 2004. – Vol. 45, № 6. – P.321–322.

88. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid disrupts the cytoskeleton and disorganizes the Golgi apparatus of cultured neurons / S.B. Rosso [et al.] // Toxicological Sciences. – 2000. – Vol.56. – P.133–140.

89. A rare case of 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2, 4-D) poisoning / Singla Sanjay [et al.] // *International Journal of Contemporary Pediatrics*– 2017. – Vol.4, №4. – P. 1532–1533.
90. Adverse effects on sexual development in rat offspring after low dose exposure to a mixture of endocrine disrupting pesticides / U. Hass [et al.] // *Reproductive Toxicology*. – 2012. – Vol.34, №2. – P. 261–274.
91. Adverse effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on rat cerebellar granule cell cultures were attenuated by amphetamine / B. Bongiovanni [et al.] // *Neurotoxicity Research*. – 2011. – Vol. 19, №. 4. – P. 544–555.
92. Alberti, K. G. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *IDF Epidemiology Task Force Consensus Group Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059–62.
93. Alonso-Magdalena, P. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus / P. Alonso-Magdalena, I. Quesada, A. Nadal // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 7, №6. – P. 346–353.
94. Alteration of lipid status and lipid metabolism, induction of oxidative stress and lipid peroxidation by 2,4-dichlorophenoxyacetic herbicide in rat liver / W. Tayeb [et al.] // *Toxicology mechanisms and methods*. –2013. – Vol.23, №6. – P.449–458.
95. Berg, M. Polybrominated Dibenzo-p-Dioxins, Dibenzofurans, and Biphenyls: Inclusion in the Toxicity Equivalency Factor Concept for Dioxin-Like Compounds/ M. Berg [et al.] // *Toxicological Sciences*. –2013.–Vol.133, №2. – P. 197–208.
96. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis / M.Blüher. – Text :unmediated // *Nat Rev Endocrinol*. – 2019. – Vol.15. – P. 288–298.
97. Bukowska, B. The presence and toxicity of phenol derivatives – their effect on human erythrocytes / B. Bukowska, S. Kowalska // *Current Topics in Biophysics*. – 2003. –V. 27. –P. 43–48.
98. Bukowska, B. Effects of 2,4-D and its Metabolite 2,4-Dichlorophenol on antioxidant enzymes and level of glutathione in human erythrocytes / B. Bukowska // *Comp. Biochem. Physiol. Part C*. – 2003. – Vol. 135, №4. – P.435–441.

99. Bukowska, B. Toxicity of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid – Molecular Mechanisms / B. Bukowska // Polish J. of Environ. Stud. – 2006. – Vol. 15, №3. – P. 365–374.
100. Burns, C.J. Review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) biomonitoring and epidemiology / C. J. Burns, G.M. Swaen // Critical Reviews in Toxicology. – 2012. – Vol.42, №9. – P. 768–786.
101. Calafat, A.M., Needham, L.L. Human exposures and body burdens of endocrine-disrupting chemicals / A.M. Calafat, L.L. Needham // In: Endocrine-Disrupting Chemicals. Humana Press. – 2007. – P. 253–268.
102. Cave, M. Polychlorinated biphenyls, lead, and mercury are associated with liver disease in American adults: NHANES 2003-2004 / M. Cave, G. Brock // Environ Health Perspect. – 2010. – Vol. 118, №12. – P. 1735–1742.
103. Coady, K.K. Evaluation of potential endocrine activity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid using in vitro assays/ K.K. Coady [et al.] // Toxicol in vitro. – 2014. – Vol. 28, №5. – P.1018–1025.
104. Casals-Casas, C. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption / C. Casals-Casas, B. Desvergne // Annu. Rev. Physiol. – 2011. – Vol. 73. – P. 135–162.
105. Cessna, A. J. Desorption of Herbicides from Atmospheric Particulates During High-Volume Air Sampling/ A. J. Cessna [et al.] // Atmosphere –2011. –Vol.2, № 4. – P. 671–687.
106. Chlorinated Persistent Organic Pollutants, Obesity, and Type 2 Diabetes /Duk-Hee Lee [et al.] //Endocrine Reviews. – 2014. – Vol. 35, № 4. – P. 557–601.
107. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / Forouzanfar [et al.] //The Lancet. – 2016. – Vol. 388 (10053). – P. 1659–1724.
108. Correia, F.V. Effects of glyphosate and 2,4-D on earthworms (*Eisenia foetida*) in laboratory tests / F.V. Correia, J.C. Moreira // Buletin of Environmental Contamination and Toxicology. – 2010. – Vol.85, №3. – P.264–268.

109. Determination of pesticide residues and related compounds in water and industrial effluent by solid-phase extraction and gas chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry / M.L. Martins, F.F. Donato, O.D. Prestes // *Anal. Bioanal. Chem.* - 2013 – Vol. 405. – P. 7697–7709.
110. Dietary olive oil effect on antioxidant status and fatty acid profile in the erythrocyte of 2,4-D - exposed rats / A. Nakbi [et al.] // *Lipids in Health and Disease.* – 2010. – Vol. 9. – P.89–99.
111. Dirinck, E. Obesity and Persistent Organic Pollutants: Possible Obesogenic Effect of Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls / E. Dirinck [et al.] // *Obesity Society.* – 2011. - Vol.19, №4. – P. 709–714.
112. EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance 2,4-D // *EFSA Journal.* – 2015. -Vol.12, Issue 9. – Режим доступа: <http://www.efsa.europa.eu>. – Загл. с экрана.
113. Endocrine disrupting chemicals in mixture and obesity, diabetes and related metabolic disorders / B.L. Magueresse-Battistoni [et al.] // *World Journal Biological Chemistry.* – 2017 – Vol. 8, №2. – P. 108–119.
114. Erythrocyte membrane protein damage by phenoxyacetic herbicides / P. Duchnowicz // *Pest. Biochem. Physiol.* – 2005. – №82. – P. 59–65.
115. Ethanol increases mitochondrial cytochrom p450 2e1 in mouse liver and rat hepatocytes / M. Robin [et al.] // *FEBS Lett.* – 2005. – Vol.579. – P.6895–6902.
116. Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland / L.N. Vandenberg [et al.] // *Endocrinology.* – 2007. – Vol. 148. – P. 116–127.
117. Gangemi, S. Occupational exposure to pesticides as a possible risk factor for the development of chronic diseases in humans (Review)/ S. Gangemi [et al] // *Molecular Medicine Reports.* – 2016. – Vol.14, №5. – P. 4475–4488.
118. Garabrant, D.H. Review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) epidemiology and toxicology / D.H. Garabrant, M.A. Philbert // *Crit Rev Toxicol.* – 2002. – Vol.32, №4. – P. 233–257.

119. Gehan, A. R. The Mechanism of 2,4- Dichlorophenoxyacetic Acid Neurotoxicity on Rat Brain Tissue by Using FTIR Spectroscopy / A. R. Gehan [et al] // Life Science. – 2012. – Vol. 9, №4. – P.1686–1697.
120. Genotoxic effects of substituted phenoxyacetic acid / P. Venkov [et al.] // Archives Toxicol. – 2000. – Vol.74, №9. – P. 560–566.
121. Giacco, F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // Circ. Res. – 2010. – V. 107, № 9. – P. 1058–1070.
122. Goodman, J.E. 2,4 -Dichlorophenoxyacetic acid and non-Hodgkin's lymphoma, gastric cancer, and prostate cancer: Meta-analyses of the published literature / J.E. Goodman, C.T. Loftus and K. Zu // Ann Epidemiol (in review). – 2015. – V. 25, № 8. – P. 626– 636.
123. Grabinska-Sota, E. Toxicity of selected synthetic auxines – 2,4-D and MCPA derivatives to broad-leaved and cereal plants / E. Grabinska-Sota, E. Wisniowska, J. Kalka // Crop Protection. – 2003. – Vol.22. – P.355–360.
124. Hamza-Reguig, S. Effect of replacing sardine oil with margarine on dyslipidemia, dysglycemia and redox status of adipose tissue in high-fat diet-induced obesity in Wistar rats / S. Hamza-Reguig [et al] // Nutrition & Food Science. – 2017. – Vol. 47, №1. – P. 2–17.
125. Harris, S.A. National Study of Exposure to Pesticides among Professional Applicators: An Investigation Based on Urinary Biomarkers / S.A. Harris [et al.] // Journal of Agricultural and Food Chemistry – 2010. – Vol. 58, №18. – P.10253–10261.
126. Heindel, J.J. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders / J.J. Heindel [et al.] // Reproductive Toxicology. – 2017. – Vol. 68. – P. 3–33.
127. Hepatotoxicity induced by sub-acute exposure of rats to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid based herbicide “Desormone lourd”/ W. Tayeb [et al.] // J Hazard Mater. – 2010. – Vol.180. – P.225–233.
128. Hung, Y.C. Cholesterol loading augments oxidative stress in macrophages/ Y.C. Hung [et al.] // Elsevier. – 2006. – Vol. 580, № 3. – P. 849–861.
129. Hypoglycemic Effect of Herbicide 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2,4-D) / I. Mikov [et al.] // Pestic Phytomed (Belgrade). – 2010. – Vol.25, №4. – P. 349–352.

130. International Collaboration on Air Pollution and Pregnancy Outcomes (ICAPPO) / T.J. Woodruff [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2010. – Vol. 7. – P. 2638–2652.

131. Joosten, H.F. Enlargement of epididymal adipocytes in relation to hyperinsulinemia in obese hyperglycemic mice (ob/ob)/ H.F. Joosten, P.H. Van Der Kroon// Metabolism. – 1974. – Vol.23. – P.59–66.

132. Kahn, S.E. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future / S.E. Kahn, M.E. Cooper, S. Del Prato // The Lancet. - 2014. – Vol.383, №9922. – P.1068–1083.

133. Kent, W.T. Urinary biomarker, dermal, and air measurement results for 2,4-D and chlorpyrifos farm applicators in the Agricultural Health Study / W.T. Kent [et al.] //Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology. – 2010. – Vol. 20. – P.119–134.

134. Kim, H.J. Exposure to pesticides and the associated human health effects/ H.J. Kim [et al.] // Science of The Total Environment. – 2017. – Vol. 575, № 1. – P.525–535.

135. Kortenkamp, A. Low dose mixture effects of endocrine disruptors: implications for risk assessment and epidemiology // International Journal of Andrology. – 2008. – Vol. 31. – P. 233–240.

136. Lassègue, B. NADPH Oxidases: Functions and Pathologies in the Vasculature/ B. Lassègue, K.K. Griendling // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2010. – Vol. 30. – P. 653–61.

137. Low Dose Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls Predict Obesity, Dyslipidemia, and Insulin Resistance among People Free of Diabetes / D-H. Lee [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6, №. 1. – P. 1–10.

138. Lowry, O. H. Protein measurement with the folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, R. J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – P. 265–275.

139. Mannella, C. A. Our changing views of mitochondria // J. Bioenerg. Biomembr. – 2000. – Vol. 32. – P.1–4.

140. Mechanism for obesity-induced increase in myocardial lipid peroxidation / H. Vincent [et al.] // *Int J Obes.* – 2001. – Vol. 25, №. 3. – P. 378–388.
141. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review / S.M. Bradberry [et al.] // *J Toxicol Clin Toxicol.* – 2000. – Vol.38, №2. – P.111–122.
142. Medina-Navarro, R. Protein conjugated with aldehydes derived from lipid peroxidation as an independent parameter of the carbonyl stress in the kidney damage / R. Medina-Navarro, R. Nieto-Aguilar, C. Alvares-Aguilar // *Lipids. Health. Dis.* – 2011. – Vol. 10. – P. 1–7.
143. Mostafalou, S. Pesticides: an update of human exposure and toxicity/ S. Mostafalou, M. Abdollahi // *Archives of Toxicology.* – 2017. – Vol.91, № 2. – P.549–599.
144. Nand, N. A rare presentation of 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2, 4-D) poisoning / N. Nand, H. Kumar // *Journal Indian Academy of Clinical Medicine* 1. – 2013. – Vol. 14, №. 2. – P. 171–172.
145. Ohkawa, H.O. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction / H.O. Ohkawa [et al.] // *Anal.Biochem.* – 1979. – Vol. 95, № 2. – P. 351–358.
146. Orton, F. Widely Used Pesticides with Previously Unknown Endocrine Activity Revealed as in Vitro Antiandrogens/ F.Orton[et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2011. –Vol. 119, № 6. – P.794–800.
147. Pazmino, D.M. Differential response of young and adult leaves to herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in pea plants: role of reactive oxygen species /D.M. Pazmino, M. Rodriguez-Serrano, M.C. Romero-Puertas [et al.] // *Plant Cell Environ.* – 2011.– Vol. 34, №11. – P.1874–1889.
148. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome/ J. Ruzzin [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2010. – Vol.118. – P. 465–471.
149. P50: Fatal poisoning by 2-4 dichlorophenoxyacetic acid: About two cases / I. Iken [et al.] // *Toxicologie Analytique et Clinique.* – 2014. – Vol. 26, №2. – P. 50–51.

150. Placer, Z. Lipperoxidation systeme im biologischen material // Nahrung. 1968. Bd. 12. S. 679.
151. Reactive oxygen species-mediated enzymatic systems involved in the oxidative action of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid / M. Romero-Puertas [et al.] // Plant Cell Environ. – 2004. – Vol.27. – P.1135–1148.
152. Regulation of epinasty induced by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in pea and Arabidopsis plants. / D.M. Pazmino [et al.] // Plant Biol (Stuttg). – 2013. – Vol.16. – P.809–818.
153. Reizes, O. Neuroregulation of Appetite [Electronic Resource] / O. Reizes, S.C. Benoit, D.J. Clegg // Treatment of the Obese Patient. – 2014. – P.3–22. – URL: <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1203-2> (дата обращения: 06.01.2015).
154. Righi, E. Trihalomethanes, chlorite, chlorate in drinking water and risk of congenital anomalies: a population-based case-control study in Northern Italy / E. Righi, P. Bechtold, D. Tortorici [et al.] // Environ. Res. – 2012. – Vol. 116. – P. 66–73.
155. Robertson, R. P. Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in Type 2 diabetes / R. P. Robertson [et al.] // Cell Biochemistry and Biophysics. – 2007. – Vol. 48, №2-3. – P. 139–146.
156. Safe, S. Endocrine disruptors and falling sperm counts: lessons learned or not/ S. Safe // Asian Journal of Andrology. – 2013. – Vol. 15, №2. – P. 191–194.
157. Sameshima, K. Effects of pure 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on cultured rat embryos / K. Sameshima [et al.] // Congenital Anomalies. – 2004. – Vol. 44, № 2. – P. 93–96.
158. Schinasi, L. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active Ingredients: A systematic review and meta-analysis / L. Schinasi, M.E. Leon // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2014. – Vol. 11, №4. – P.4449–4527.
159. Schreinemachers, D.M. Perturbation of lipids and glucose metabolism associated with previous 2,4-D exposure: a crosssectional study of NHANES III data, 1988–1994 [Electronic Resource]/ D.M. Schreinemachers // Environ Health.: A Global

Access Science Source. – 2010. – URL: <https://doi.org/10.1186/1476-069X-9-11> (дата обращения: 06.01.2014).

160. Soto, A. M. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens / A. M. Soto, C. Sonnenschein // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 6, №7. – P. 363–370.

161. Stamati, P.N. Chemical pesticides and human health: The urgent need for a new concept in agriculture [Electronic Resource]/ P.N. Stamati [et al] // *Front. Public Health.* – 2016. URL: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00148> (дата обращения: 06.01.2017).

162. Subacute effects of 2,4-Diclorophenoxyacetic herbicide on antioxidant defense system and lipid peroxidation in rat erythrocytes / W. Tayeb [et al.] // *Pesticide Biochemistry Physiology.* – 2011. – Vol. 99, №3. – P. 256 –264.

163. Szapary, P.O. The triglyceride-high-density lipoprotein axis: an important target of therapy? / P.O. Szapary, D.J. Rader // *Am Heart J.* – 2004. – Vol. 148. – P.211–221.

164. Taylor, K.W. Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: a national toxicology program workshop review / K.W. Taylor [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2013. – Vol.121, №7. – P.774–83.

165. Teixeira, M.C. The herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid induces the generation of free-radicals and associated oxidative stress responses in yeast / M.C. Teixeira [et al.] // *Biochem. Biophysical Res.Communications.* – 2004. – Vol.324, №3. – P. 1101–1107.

166. The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: Structural diversity of ligands / R.M. Blair [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2000. – Vol.54. – P. 138–153.

167. The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance /P.M. Masschelin [et al.] // *Front Physiol.* – 2020. – Vol. 22, №. 10. – P. 1638.

168. Toz, H. The Effect of Chitosan on the Erythrocyte Antioxidant Potential of Lead Toxicity-Induced Rats / H. Toz, Y. Değer // *Biological Trace Element Research*. – 2018. – Vol. 184. – P. 114–118.
169. Tu, M. *Weed Control Methods Handbook: Tools & Techniques for Use in Natural Areas* / M. Tu, C. Hurd, J.M. Randall, 2001, 533p.
170. Tuschl, H. Cytotoxic effects of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in HepG2 cells / H. Tuschl, C. Schwab // *Food Chem. Toxicol.* – 2003. – Vol. 41, №3. – P. 385–393.
171. Vandenberg, L.N. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses / L.N. Vandenberg, T. Colborn, T.B. Hayes, J.J. Heindel, D.R. Jacobs, D.H. Lee, T. Shioda, A.M. Soto, F.S. vom Saal, W.V. Welshons, R.T. Zoeller, J.P. Myers // *Endocrine Reviews*. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 378–455.
172. Wee, S.Y., Aris, A.Z. Endocrine disrupting compounds in drinking water supply system and human health risk implication/ S.Y. Wee, A.Z. Aris// *Environment international*. – 2017. – Vol. 106. – P. 207–233.
173. Welshons, W.V. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity / W.V. Welshons [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2003. – Vol.111, №8. – P. 994–1006.
174. WHO (World Health Organization)/UNEP (United Nations Environment Programme) *The State-of-the-Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012* (Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, eds). Geneva: UNEP/WHO. 2013). Доклад ВОЗ: [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/> (дата обращения: 12.09.2020).
175. World Health Organization. *Pesticide residues in food – 2016 evaluations. Part II - Toxicological*. Geneva: WHO and FAO, 2017.
176. WHO. *Noncommunicable diseases from 1-st of June 2018* [Electronic Resource]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (дата обращения: 10.01.2020).

177. Yanev, S. Adipose tissue: a master in toxicology/ S. Yanev, G. Chalakov //Adipobiology. – 2012. – Vol. 1. – P. 4–6.
178. Yilmaz, B. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention/ B. Yilmaz [et al.] // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2020. – Vol.21. – P.127–147.
179. Young, A. L. Agent Orange: A Controversy without End // Environmental Pollution and Protection. – 2018. – Vol. 3, № 4. – P. 100–108.
180. Zhu, W., Fung P.C. The roles played by crucial free radicals like lipid free radicals, nitric oxide, and enzymes NOS and NADPH in CCl(4)-induced acute liver injury of mice // Free Radic. Biol. Med. 2000. – Vol. 29 № 9. – P. 870–880.
181. Zuck, H. In Methods of enzymatic analysis / H. Zuck // Ed by Bergmeger H. – Oxford: Pergamon Press, 1963. – P. 885–894.
182. Zuo, H. Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China [Electronic Resource] / H. Zuo [et al.]//PLOS ONE. – 2013. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054615> (дата обращения: 15.01.2014).

ПРИЛОЖЕНИЕ

Внедрение результатов исследований в учебный процесс

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России
ул. Советская, 6 г. Оренбург, 463000
тел.: (3532) 50-06-06 (доб.601),
факс: (3532) 50-06-20
E-mail: orgma@esoc.ru

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава России
д.м.н., профессор И.В. Мирошниченко

И.В. Мирошниченко

№ 63-13-12-11-741
На № _____ от _____

АКТ

внедрения результатов диссертационного исследования Кармановой Дарьи Сергеевны на тему «Гигиеническая оценка риска развития метаболических нарушений, ассоциированных с загрязнением питьевой воды хлорорганическими соединениями» по специальности 3.2.1. Гигиена в учебную работу кафедры общей и коммунальной гигиены, кафедры общественного здоровья и здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Материалы диссертационной работы Д.С. Кариановой на тему «Гигиеническая оценка риска развития метаболических нарушений, ассоциированных с загрязнением питьевой воды хлорорганическими соединениями», используются в курсе обучения студентов медико-профилактического факультета на кафедре общей и коммунальной гигиены.

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России
д.м.н., доцент


д.м.н., профессор кафедры
общей и коммунальной гигиены
ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России

к.м.н., доцент кафедры
общей и коммунальной гигиены
ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России


Т.В. Чернышова
Т.В. Чернышова
С.В. Перепелкин
Л.А. Бархатова

*Т.В. Чернышовой
С.В. Перепелкина
Л.А. Бархатовой*

Внедрение результатов исследований в практическую деятельность



Министерство здравоохранения
Оренбургской области
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«ОРЕНБУРГСКИЙ ОБЛАСТНОЙ ЦЕНТР
ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ И
МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ»
(ГБУЗ «ООЦОЗМП»)
Ул. Алтайская, д.12А, г. Оренбург, 460040
☎ (3532) 33 62 10; факс (3532) 33 62 10
✉ gob42@mail.orb.ru
ОКПО 23867428, ОГРН 1145658002423
ИНН/КПП 5610159129/561001001

Главный врач Государственного
бюджетного учреждения здравоохранения
«Оренбургский областной центр
общественного здоровья и медицинской
профилактики»

В.Н. Никулин
11 февраля 2022

«11» *02* 2022 г. № *15/1*


На № _____ от _____

АКТ

внедрения результатов диссертационного исследования Кармановой Дарьи Сергеевны на тему «Гигиеническая оценка риска развития метаболических нарушений, ассоциированных с загрязнением питьевой воды хлорорганическими соединениями» по специальности 3.2.1. Гигиена в практическую деятельность Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Оренбургский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики»


Данные диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полученных Кармановой Дарьей Сергеевной, используются в профилактической деятельности Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Оренбургский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики».

Главный врач,
главный внештатный специалист
по медицинской профилактике
министерства здравоохранения
Оренбургской области

В.Н. Никулин

Подпись Никулина В.Н.
Специалист по кадровой работе



Т.О. Тимофеева

*Выражаю искреннюю благодарность и признательность
научному руководителю доктору медицинских наук, доценту -
Боеву Михаилу Викторовичу,
доктору медицинских наук, профессору –
Красикову Сергею Ивановичу,
доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному деятелю науки РФ,
Заслуженному работнику высшей школы РФ
Боеву Виктору Михайловичу
за всестороннюю поддержку и помощь на всех этапах работы!*